

Leitfaden

zur

klinischen Untersuchung des Blutes.

Leitfaden

zur

klinischen Untersuchung des Blutes

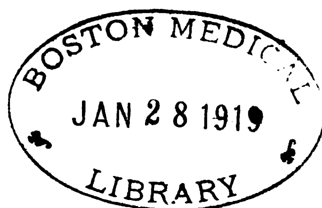
von

Dr. med. **C. S. Engel**
in Berlin.

Zweite Auflage.

Mit 10 Textfiguren und 4 Tafeln in Farbendruck.

Berlin 1902.
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.


BOSTON MEDICAL
JAN 28 1919
LIBRARY

Seinem hochverehrten Lehrer

Herrn Geheimen Medicinalrath

Professor Dr. Paul Ehrlich

in Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Vorwort zur ersten Auflage.

So selbstverständlich es erscheinen mag, dass schwere Allgemeinerkrankungen des Körpers Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes im Gefolge haben müssen, und obwohl lange vor dem Bestehen einer wissenschaftlichen Medicin das Bestreben der Aerzte darauf gerichtet war, aus der Untersuchung des Blutes Schlüsse auf eine vorliegende Krankheit zu ziehen, ist doch erst seit etwa 30 Jahren für die klinische Untersuchung des Blutes ein fester Boden gewonnen worden, nachdem es gelungen war, brauchbare Zählapparate herzustellen. Doch ist nicht zu vergessen, dass die Feststellung der Blutkörperchenzahl mehr einen oberflächlichen, allgemeinen Einblick in die Blutverhältnisse gewährt, ebenso etwa wie die Bestimmung des Hämoglobins, der Alkalescenz, des spec. Gewichts, des Trockenrückstands und noch einige neuere Untersuchungsmethoden. Das Blut erheischt ein celluläres Studium ebenso wie die anderen Gewebe. Es ist nicht zu bezweifeln, dass die mikroskopische Untersuchung des frischen Blutes manchen wichtigen Aufschluss über Grösse, Form und natürliche Farbe der Zellen gewährt. Andererseits wird jeder, der viel frisches Blut mikroskopirt, zugeben müssen, dass ohne Zuhilfenahme von Reagentien recht bald die Grenze des Unterscheidbaren erreicht ist. Der Wert der von Ehrlich eingeführten Methode der Blutuntersuchung liegt darin, dass wir damit Unterschiede in Zellen feststellen können, die bei frischer Untersuchung keinerlei Verschiedenheiten aufweisen. Das gilt sowohl für die weissen wie für die roten Blutkörperchen und geht schon daraus hervor, dass jetzt Fragen in der Hämatologie zur Discussion stehen, die in der Zeit vor Ehrlich unmöglich waren. Wenn also die Beherrschung auch der allgemeinen Blutuntersuchungsmethoden für jeden, der das Studium des Blutes betreibt, ein selbstverständliches Erfordernis ist, so ist doch die Pflege der Deckglastrockenmethode nicht minder, vielleicht sogar in noch höherem Grade notwendig. Bei der Feinheit der Unterschiede, die zuweilen zwei Zellen von einander trennen, ist es jedoch

ein dringendes Bedürfnis für den Untersucher, einen Anhalt zu haben. dass er die Zellen und Blutbilder, die ihm sein Mikroskop zeigt, auch wirklich im Ehrlich'schen Sinne auffasst. Diesem Zweck in erster Linie soll der vorliegende Leitfaden dienen. Wenn auch die allgemeineren Untersuchungsmethoden nicht vernachlässigt werden durften, so wurde doch das Schwergewicht auf die Morphologie der Zellen gelegt. Viele fleissige Blutarbeiten, welche höchst interessante Veränderungen aufweisen, verlieren dadurch an Wert, dass die Untersucher entweder nur eigene Untersuchungs- und Färbungsmethoden anwendeten oder, wenn sie sich schon der Ehrlich'schen Methode bedienen, aus dem Studium der Litteratur die Unterschiede der verschiedenen Zellen nicht sicher genug erfasst haben. In beiden Fällen lassen sich die Ergebnisse mit den schon vorliegenden nur schwer, zuweilen gar nicht vergleichen. Mit Zustimmung meines verehrten Lehrers, des Herrn Geheimrat Ehrlich, habe ich es deshalb übernommen, in diesem Leitfaden die wichtigsten Angaben über die Untersuchung des Blutes zusammenzustellen, mit Hilfe deren es möglich ist, unter einander vergleichbare Blutbilder zu erlangen. Für unumgänglich notwendig wurde es gehalten, dem Buche eine Anzahl Tafeln beizufügen, die den Mikroskopiker in den Stand setzen sollen, seinen Befund mit den Ehrlich'schen Blutdiagnosen zu vergleichen. Um so leichter wird er dann feststellen können, ob sein zu untersuchender Krankheitsfall von den bekannteren abweicht. Ich glaubte die Tafeln auf die vorliegende Zahl beschränken zu sollen, weil für eingehendere Studien doch die ausführlicheren Lehrbücher über Blutkrankheiten herangezogen werden müssen. Von den allgemeineren Blutuntersuchungen habe ich nur diejenigen behandelt, welche einerseits keine besonderen chemischen oder physikalischen Apparate erforderten, zu deren Ausführung andererseits nur minimale Blutmengen notwendig sind. Den für Blutuntersuchungen verwendeten Farbstoffen wurden einige allgemeine und specielle Bemerkungen gewidmet, da deren Kenntnis zur Beurteilung der Praparate erforderlich ist. Als Anhang habe ich einen kurzen Abriss über die Blutzellen gegeben, wie sie sich zu verschiedenen Zeiten des embryonalen Lebens präsentieren, ohne deren Kenntnis der Zusammenhang der extrauterinen Blutzellen zu einander schwer verständlich ist. Für das Interesse, das der Director des I. Anatomischen Instituts, Herr Geheimrat Waldeyer, gerade diesen Blutentwicklungsstudien entgegengebracht hat, glaube ich ihm an dieser Stelle ganz besonders danken zu müssen.

Berlin, im Juni 1898.

Der Verfasser.

Vorwort zur zweiten Auflage.

In den wenigen Jahren seit dem Erscheinen der ersten Auflage dieses Leitfadens sind auf dem Gebiete der Blutforschung erhebliche Fortschritte gemacht worden. Diesen musste in der zweiten Auflage Rechnung getragen werden. Nicht nur sind neue Untersuchungsmethoden angegeben worden, auch die Beurteilung der durch das gefärbte Präparat gewonnenen Blutbefunde hat dadurch eine Verschiebung erfahren, dass man sich bemüht, aus der Zusammensetzung der Blutzellen mehr als bisher Schlüsse auf diejenigen Organe zu ziehen, denen die Blutzellen entstammen. Aus diesem Grunde schien es erforderlich, der Blutentwickelung und nicht minder den Blutbildungsorganen einen grösseren Platz einzuräumen, als es in der ersten Auflage geschah. Ganz besonders musste das Knochenmark in den Vordergrund gestellt werden, da es sich immer mehr herausstellt, dass eine ganze Reihe pathologischer Blutbefunde durch Veränderungen des Knochenmarks hervorgerufen wird. Die ausserordentlich wichtigen Entdeckungen, welche im Laufe der letzten Jahre im Bereiche der Biologie des Blutserums gemacht worden sind, durften nicht unerwähnt bleiben. Auch hielt ich mich für verpflichtet, die Ehrlich'schen Theorien, welche bei der Mehrzahl der Serumforscher Anklang gefunden haben, einer Besprechung zu unterziehen. Da Ehrlich zur Erklärung einiger biologischer Vorgänge die Ergebnisse der allgemeinen Farbenchemie heranzieht, schien es angebracht, zum Verständnis einerseits der Blutfärbungen, andererseits der Hypothesen desselben auch die Chemie der Farbstoffe zu berücksichtigen. Besonderes Gewicht wurde, um die Bedeutung der einzelnen Blutzellen würdigen zu können, auf die vergleichend-anatomischen und entwickelungsgeschichtlichen Verhältnisse gelegt. Auch die Hertwig'sche Theorie der Biogenesis, welche berufen zu sein scheint, die Entwickelung der verschiedenen Zellformen aus einander ungezwungen zu erklären, wurde berücksichtigt, freilich nur soweit, als sie für die Blutzellen von Bedeutung ist.

Dass der Leitfaden dadurch an Umfang zunehmen musste, liegt auf der Hand.

Berlin, im Januar 1902.

Der Verfasser.

Inhalt.

Capitel I.

Vorbemerkungen.

a) Das Blut der wirbellosen Tiere und das der niederen Vertebraten.

Das Blut ist eine Flüssigkeit, welche in regelmässigem Strome die Körperzellen umspült und sowohl diejenigen Stoffe enthält, welche diesen Zellen zugeführt werden sollen, als auch solche, welche von denselben abgeschieden worden sind.

Die Zusammensetzung des Blutes ist nicht in allen Tierklassen dieselbe. Während der Mensch und die übrigen Wirbeltiere hämoglobinhaltige (rote) Blutkörperchen und hämoglobinfreie (weisse) Blutkörperchen besitzen, haben die niederen Organismen ein einfacher zusammengesetztes Blut. Bei den Protozoen ist von einer besonderen Blutflüssigkeit noch keine Rede, da die eine Zelle, aus der das Individuum besteht, alle Funktionen, auch den Gasaustausch, selbst ausübt. Bei den Coelenteraten, die bereits ein Darmrohr besitzen, ist das ganze Parenchym vom Saftstrom durchtränkt, welcher alle Nahrungsstoffe gelöst enthält. Das Blut der Echinodermen, bei denen bereits ein, wenn auch nicht geschlossenes, Gefässsystem besteht, ist eine klare, leicht gefärbte Flüssigkeit, in welcher zahlreiche farblose Blutkörperchen schwimmen. Sehr verschieden findet man das Blut bei den Würmern entwickelt. Während in den niederen Klassen derselben, wie den Bandwürmern, wo ein Gefässsystem noch fehlt, der helle, zur Resorption bereits geeignete Ernährungssaft, ähnlich wie bei den Coelenteraten, das Körperparenchym durchtränkt, sind die Nemertinen, die den Bandwürmern sehr nahe stehen, betreffs ihrer Blutverhältnisse bereits so hoch entwickelt, dass sie ein Blutgefässsystem besitzen, in dem das meist farblose, zuweilen rötlich gefärbte Blut circulirt. Ja, es giebt sogar eine Familie unter ihnen, bei der die rote, von Hämoglobin herrührende Blutfarbe an ovale, scheibenförmige Blutkörperchen gebunden ist. Farbiges, und zwar rotes Blut hat auch der Blutegel, bei dem jedoch das Plasma gefärbt ist. Dass die Leibeshöhle, welche dem Peritonealraum der höheren Tiere entspricht, eine Flüssigkeit mit farblosen Zellen enthält, ist bei den Würmern häufig. In seltenen Fällen kann jedoch die Leibeshöhle das fehlende Gefässsystem ersetzen und es können dann die farblosen Zellen der Leibeshöhle Hämoglobin

enthalten und rot werden. Bei den Arthropoden und Mollusken findet man wieder mannigfaltig gefärbtes Blutplasma mit farblosen Blutkörperchen. Der gelöste Blutfarbstoff ist nicht immer Hämoglobin; bei Tintenfischen und Krebsen wurde noch ein blauer, kupferhaltiger Farbstoff, das Hämocyanin, festgestellt, welcher ähnlich so functionirt wie das Eisen des Hämoglobins.

Während also, mit wenigen Ausnahmen, der Blutfarbstoff bei den wirbellosen Tieren im Plasma gelöst ist, ist bei den Wirbeltieren, mit Ausnahme des niedrigsten derselben, des Amphioxus — der farbloses, leukocytenhaltiges Blut besitzt — der Blutfarbstoff an bestimmte Zellen, die roten Blutkörperchen gebunden. Doch unterscheiden sich die roten Blutkörperchen der niederen Wirbeltiere dadurch von denen der Säugetiere, dass diese kernlose Rote besitzen, während die Blutkörperchen aller anderen Wirbeltiere kernhaltig sind. Da nach biologischen Gesetzen diejenige Zelle die höher entwickelte ist, welche dank einer grösseren Arbeitsteilung eine geringere Zahl Aufgaben zu erfüllen hat, diesen aber deshalb um so besser gerecht werden kann, so sind unter den roten Blutkörperchen die kernlosen der Säugetiere höher entwickelt als die kernhaltigen der niederen Wirbeltiere, weil die kernlosen Zellen wegen ihres Kernmangels zu einer Reihe von Arbeiten untauglich, deshalb jedoch zu ihrer Hauptaufgabe, den Gasaustausch zu vermitteln, um so geeigneter sind.

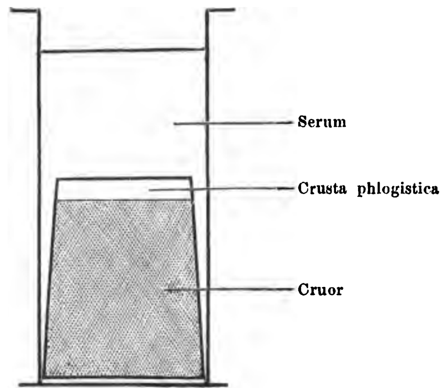
Will man von einem niederen Tier, z. B. von einer Raupe, Blut entnehmen, dann verletzt man, da das Gefässrohr am Rücken in der Mittellinie verläuft, die Haut mit der Scheere, hält eine feine Capillare an die Wunde und bläst die eingedrungene Flüssigkeit auf einen Objectträger, den man schnell mit einem Deckglase bedeckt. Will man Deckglastrockenpräparate (siehe oben!) anfertigen, dann empfiehlt es sich, statt der Capillare zwei mit der Pincette zusammengehaltene, saubere Deckgläschen mit je einer Kante an die Wunde zu bringen. Die Blutflüssigkeit verteilt sich dann in dünner Schicht in dem Capillarraum und man erhält, wenn man die Deckgläschen von einander zieht, auf jedem eine dünne Blutschicht, die genau so behandelt werden kann wie das Blut höherer Tiere. Unter dem Mikroskop findet man in einem farblosen Plasma farblose, meist einkernige Zellen verschiedener Grösse mit verschieden breitem Protoplasma, das zum Teil mit Granulationen von sehr wechselndem Durchmesser angefüllt ist. Die Körnungen färben sich meist nicht wie diejenigen der Leukocyten der Wirbeltiere.

b) Das Blut des Menschen

ist dem der übrigen Säugetiere sehr ähnlich. Es bildet eine rote, klebrige Flüssigkeit, die, wenn sie die Blutgefässe verlassen hat, nach einigen Minuten gerinnt. Es besteht aus einem wässerigen Teil, dem Eiweisskörper und Salze enthaltenden Blutplasma und zelligen Elementen, den roten und weissen Blutkörperchen, welche in dem Plasma schwimmen. Die Farbe des Blutes rührt nicht, wie bei einigen wirbellosen Tieren, von der Rotfärbung des Plasmas, sondern von den Hämoglobin ent-

haltenden roten Blutkörperchen her. Es verhält sich also zu dem farbigen Blute der niederen Tiere wie die Hämaturie zur Hämoglobinurie. Bringt man Blut in ein cylindrisches Gefäss und lässt man dieses ca. 24 Stunden kalt stehen, dann fallen die Blutkörperchen zu Boden — die roten Blutkörperchen als die schwereren am schnellsten — und es scheidet sich aus dem Plasma das Fibrin als äusserst feinfaserige, schwammige Masse ab, in deren Maschen die herabgefallenen Blutkörperchen liegen. Das Fibrin mit den darin befindlichen Blutkörperchen ist der Blutkuchen (Cruor sanguinis), die obere, hellere Schicht des Fibrins, die keine roten Blutkörperchen enthält, da diese vor der

Fig. 1.



Gerinnung herabgefallen sind, heisst Speckhaut (Crusta phlogistica). Sie besteht nur aus Fibrin und weissen Blutkörperchen, die bei ihrem geringen specifischen Gewicht viel langsamer herabsinken als die roten Blutkörperchen. Die klare, schwach gelbliche, nach der Gerinnung über dem Blutkuchen stehende Flüssigkeit ist das Serum (Plasma minus Fibrin). Wenn man das Blut im Cylinderglas, bevor es geronnen ist, mit einem Stabe lebhaft bewegt, oder dasselbe in einer zugekorkten Flasche einige Minuten stark schüttelt, dann scheidet sich das Fibrin in einer losen, flockigen Masse ab, und die nun aus Serum und Blutkörperchen bestehende Flüssigkeit gerinnt in der Kälte nicht mehr. Durch Stehenlassen oder noch besser durch starkes Centrifugiren — 2—4000 Umdrehungen in der Minute während mehrerer Viertelstunden — kann man auch jetzt noch das Serum von den nun frei beweglichen roten Blutkörperchen trennen.

c) Die Gewinnung des Blutes.

α) von Tieren. Handelt es sich darum, von Schlachttieren eine grössere Menge Blut zu gewinnen, dann sammelt man nach der Durchschneidung der Carotis das herausspritzende Blut in einem möglichst sterilen Cylinderglase auf. Will man Blut von lebenden Tieren er-

halten, dann wird dies gewöhnlich beim Pferd und bei der Ziege durch Einstich eines sterilen Troikarts in die Vena jugularis externa gewonnen. Beim Hunde und Meerschweinchen entnimmt man das Blut in der Narkose der Jugularis externa oder der Carotis, die dann unterbunden wird. Sehr bequem ist die Blutgewinnung beim Kaninchen aus der Ohrvene. Von der lebenden Ratte und Maus gewinnt man ein Tröpfchen Blut durch Verletzung einer Vene an der Schwanzwurzel. Auch von der lebenden Taube kann man aus der unter dem Flügel befindlichen Vene mit Leichtigkeit Blut erhalten.

β) Vom lebenden Menschen gewinnt man grössere Mengen Blut entweder durch einen blutigen Schröpfkopf — doch ist hier das Blut mit Gewebsflüssigkeit gemischt — oder aus einer Armvene vermittelst einer Canüle. Für klinische Zwecke genügt meist ein mehr oder weniger grosser Tropfen. Man gewinnt denselben entweder aus der Fingerbeere oder bei Menschen mit dicker Haut auch aus dem Ohrläppchen. Die Entnahme aus der Fingerbeere ist vorzuziehen, erstens weil eine Verletzung am Kopf weniger gleichgültig ist als eine solche am Finger und ferner, weil man auf dem verletzten Finger bei richtigem Halten desselben kleine und sehr grosse Tropfen gewinnen kann. Man sticht in einen weniger gebrauchten Finger, etwa in die Kuppe des linken Mittelfingers, mit einem spitzwinkeligen, schneidenden Instrument, am besten einer Franke'schen Nadel, oder auch einer zur Hälfte abgebrochenen Stahlfeder, oder einer spitzen Lancette ein, nachdem man den Finger mit Alkohol gereinigt hat. Nach dem Einstich wird ein leichter Druck auf das Mittelglied des verletzten Fingers ausgeübt. Der Blutstropfen soll ca. 2 mm hoch sein und nicht wie Wasser zerfliessen. Die Farbe des Tropfens ist gewöhnlich hellroth, bei Kohlensäureüberladung dunkelroth, bei Chlorose und Anämie häufig blassrot, selbst rosafarbig, ähnlich bei Leukämie; doch kann das Blut hier ein fast milchiges Aussehen bekommen. Bei Ikterus und Methämoglobinämie (Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin, z. B. bei Vergiftung mit chlorsaurem Kali oder Antifebrin) ist das Blut mehr braunrot. Wie Ehrlich zuerst angegeben hat, kann man, um einen oberflächlichen Einblick in die Färbekraft — d. h. den Hämoglobingehalt — des Blutes zu gewinnen, einen Tropfen in Fliesspapier oder ein Handtuch einziehen lassen. Man vergleicht dann die Farbe des Blutflecks mit derjenigen eines ebenso behandelten Tropfens von einem Gesunden. Der von anämischem und chlorotischem Blute herrührende Fleck ist blasser als der von gesundem. Tallquist vergleicht die Farbe des im Fliesspapier entstandenen Blutfleckes mit einer Reihe von Papierstreifen, welche von verschieden roter Farbe, den Procentgehalt des Hämoglobins angeben. Man gewinnt auf diese Weise schnell ein Urteil über den Hämoglobingehalt des Blutes.

Capitel II.

Die allgemeineren Untersuchungsmethoden.

a) Untersuchung physikalischer Eigenschaften.

1. Die Blutmenge.

Da dem Blut die Aufgabe zufällt, den Zellen des Organismus den Sauerstoff der Luft zu übermitteln, und da ferner, nach Hertwig, jeder Organismus ein bestimmtes Athembedürfnis hat, dessen Grösse von der Zahl der Zellen und der Lebhaftigkeit ihres Lebensprocesses abhängt, so wären wir in der Lage, dieses Atembedürfnis für jeden einzelnen Organismus festzustellen, wenn es gelänge, die absolute Zahl der roten Blutkörperchen oder die absolute Hämoglobinmenge im Körper anzugeben. Das ist bisher nicht möglich. Eine sichere Methode, die Blutmenge des ganzen Körpers festzustellen, fehlt bis jetzt. Ehrlich hat vorgeschlagen, Antikörper (siehe Blutserum!) von bestimmtem Wirkungswert in die Blutbahn einzuspritzen und nach einiger Zeit aus dem durch Punction gewonnenen Blute die Verminderung der Wirksamkeit des Antitoxins zu bestimmen. Die Zahl, welche angiebt, um wieviel 1 ccm Antitoxin nach dem Circuliren in der Blutbahn an Wirksamkeit abgenommen hat, ist identisch mit der Menge Cubikcentimeter Plasma, die im Blute circulirt. Hieraus liesse sich die Zahl der im Körper circulirenden roten Blutkörperchen ebenfalls berechnen. Vorbedingung für die Richtigkeit des Resultats ist jedoch, dass das Antitoxin in der Blutbahn bleibt und sich nicht mit irgend welchen Zellen verbindet. Praktisch erprobt wurde diese Methode noch nicht. Die normale Blutmenge wird im Allgemeinen als $^1/_{13}$ des Körpergewichts angenommen.

2. Das specifische Gewicht.

Die Schwere des Blutes ist abhängig a) von dem Verhältnis des Blutplasmas zu den körperlichen Elementen, b) von dem Gehalt des Plasmas an Wasser, Salzen und Eiweiss, c) von der Menge und Schwere der Trockensubstanz in den Blutzellen. Das specifisch schwerste Element im Blute ist das eisenhaltige Hämoglobin der roten Blutkörperchen. Zu der Hämoglobinmenge im Blute steht das specifische Gewicht im directen Verhältnis. Ist demnach die Menge des Plasmas zu Ungunsten der Blutzellen vermehrt, dann sinkt das spec. Gewicht, weil ja auch die Zahl der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit hierbei vermindert ist. Von den Componenten des Blutplasmas ist das Wasser der labilste, weil bei den innigen osmotischen Beziehungen zwischen Blut- und Gewebsflüssigkeit durch die Gefässwand hindurch, beim Schwanken im Wassergehalt der Gewebe schnell ein Ausgleich mit dem Blutplasma stattfinden kann. Die Salze und na-

mentlich die Eiweisskörper des Plasmas sind viel weniger Schwankungen unterworfen. Alle Zustände des Körpers, welche eine Hydrämie zur Folge haben, vermindern deshalb das spec. Gewicht des Blutes, während es durch Eindickung des Blutes (Anhydrämie) erhöht werden muss. Wenn eine Zunahme des Blutwassers eine Verminderung des spec. Gewichts des Gesammtblutes zur Folge hat, dann muss eine Vermehrung der körperlichen Elemente des Blutes von einer Erhöhung des spec. Gewichts gefolgt werden. Das ist jedoch nur zum Theil der Fall. Eine Erhöhung des spec. Gewichts findet nur statt, wenn die roten Blutkörperchen vermehrt sind; besteht die Vermehrung der Blutzellen, wie bei der Leukämie, in einer bedeutenden Zunahme der specifisch leichten weissen Blutkörperchen, dann nimmt das spec. Gewicht nicht in demselben Verhältniss mit der Vermehrung von Blutzellen zu.

Methode: Für Laboratorien, die über eine genaue chemische Waage verfügen, ist die Methode von Schmaltz die beste: Man wägt eine ca. 12 cm lange und etwa 1,5 mm im Durchmesser betragende Glascapillare zuerst trocken bis auf zehntel Milligramm genau, dann mit destillirtem Wasser gefüllt und endlich, wenn dieses entfernt und die Röhre mittelst Alkohol und Aether getrocknet ist, mit Blut angefüllt. Die Röhre soll 4—5 Tropfen fassen. Subtrahirt man das Gewicht der leeren Capillare von dem der mit Blut resp. mit Wasser gefüllten und dividirt man dann das Gewicht des Blutes durch das des Wassers, dann erhält man das spec. Gewicht des Blutes.

Einfacher, wenn auch weniger genau, jedoch für klinische Zwecke ausreichend, ist die Methode von Hammerschlag: In einem Cylindergefäss wird Chloroform (spec. Gew. 1,527) mit Benzol (spec. Gew. 0,88) im Verhältniss von etwa 2 : 5,5 gemischt — kann nach dem Gebrauch filtrirt und für spätere Untersuchungen vorrätig gehalten werden —, so dass das spec. Gewicht des Gemisches etwa 1053 beträgt. Man stellt sich 75—100 ccm Mischung her. Dann bringt man schnell einen mittelgrossen Blutstropfen — am besten vermittelst eines Spatels — in die Flüssigkeit. Sinkt der Tropfen unter, dann ist die Flüssigkeit zu leicht und man giesst tropfenweise Chloroform hinzu, bleibt er an der Oberfläche, fügt man Benzol zu. Nach Einbringen des Blutstropfens neigt man zum vollständigen Vermischen der beiden Flüssigkeiten den Cylinder vorsichtig, indem man ihn mit der Hohlhand verschliesst. Es soll ein Zerreissen des Tropfens in kleine Teile verhütet werden. Nimmt der Tropfen in der Flüssigkeit einen festen Stand ein, so dass er weder steigt noch fällt, dann hat die Mischung dasselbe specif. Gewicht wie der Blutstropfen. An einem Araeometer, das man in die Flüssigkeit hineinbringt, wird das Gewicht abgelesen.

Dasselbe Untersuchungsverfahren ist auch für andere Flüssigkeiten, deren specif. Gewicht bestimmt werden soll, und von denen nur eine geringe Menge vorhanden ist, anwendbar. Will man das specif. Gewicht von Blutserum bestimmen, dann muss man sich erst das Serum beschaffen. Zu dem Zweck lässt man einige Tropfen Blut in ein Reagensglas einlaufen oder man bringt es in eine kleine Glasröhre — von welcher das eine Ende über der Flamme etwas verjüngt ist —,

indem man das capillare Ende des Röhrchens an den Blutstropfen heranhält und das weitere Ende etwas senkt. Hat man einige Tropfen Blut auf diese Weise gewonnen, dann verklebt man das dünne Ende mit Siegellack und lässt das Röhrchen mit der Spitze nach unten stehen. Nach einigen Stunden hat der entstandene Blutkuchen soviel Blutserum herausgepresst, dass das über dem Coagulum oder neben ihm befindliche Serum mit Hilfe einer zweiten, längeren Capillare abgehoben werden kann (siehe Cap. VII). Das Tröpfchen Serum wird in Chloroform-Benzol-Mischung gebracht und dann ebenso wie mit dem Blutstropfen verfahren. Das normale Blut hat das specif. Gewicht von etwa 1058 (Serum allein 1028, die vom Serum befreiten Blutkörperchen 1088). Bei Frauen ist es gewöhnlich etwas geringer, ca. 1056.

Das spec. Gewicht kann physiologisch und pathologisch erhöht und vermindert sein (doch übersteigen die physiologischen Schwankungen nach Schmaltz nicht 0,003). Da das spec. Gewicht des Serums selbst bei schweren Blutveränderungen fast constant bleibt und nur bei Kreislaufstörungen und chronischen Nierenerkrankungen Veränderungen zeigt, liegt die Hauptursache der Schwankungen des spec. Gewichts des Blutes in dem Zustande der roten Blutkörperchen. Eine Erhöhung des spec. Gewichts ist klinisch von geringem Belang, man findet sie in allen Zuständen, die mit einer Erhöhung der Zahl der roten Blutkörperchen (wie bei Neugeborenen) oder mit einer Verminderung der Plasmamenge einhergehen (wie bei starken Wasserverlusten des Körpers in Folge reichlichen Schwitzens und bei profusen Diarrhoen), wo — wie bei der Cholera — das spec. Gewicht bis zu 1070 gefunden worden ist. Von grosser Bedeutung für die Blutdiagnose ist die Verminderung des spec. Gewichts. Ausser bei hydraemischen Zuständen geht die Verringerung des spec. Gewichts fast immer Schritt mit einer Verminderung der Färbekraft des Blutes, sei es, dass die Zahl der Roten dabei normal ist, wie bei der Chlorose, sei es, dass sie ebenfalls vermindert ist, wie bei der Anaemie, oder dass eine Anzahl roter Blutkörperchen in der Raumeinheit durch ein Uebermaass von weissen Blutkörperchen verdrängt ist, wie bei Leukocytose und Leukaemie. Bei schwerer Anaemie (Oligocythaemie) finden sich, wohl in Folge der relativen Volumenzunahme des Plasmas, zuweilen die niedrigsten Zahlen, bis 1030, während bei Leukaemie die Verminderung meist nicht unter 1050 herabsteigt. Die Dichte des Serums kann bei hydropischen Zuständen bis auf 1022 sinken, bei Anaemie sogar bis auf 1017 heruntergehen.

3. Die Trockensubstanz des Blutes.

Aehnlich wie das spec. Gewicht ist auch die Trockensubstanz des Blutes von der Zusammensetzung der einzelnen Bestandtheile desselben, insbesondere von der im Plasma und den Blutkörperchen vorhandenen Wassermenge abhängig. Beim Manne bestehen etwa 78 pCt., bei der Frau etwa 80 pCt. des Blutes aus Wasser; das Serum enthält sogar 90 pCt. Stintzing und Gumprecht haben eine bequeme Methode angegeben, um aus geringen Blutmengen den Trockenrückstand festzu-

stellen: Man wägt 5—10 Tropfen (wenn möglich noch mehr) in einem Doppelschälchen, trocknet dann das Blut etwa 24 Stunden lang im Trockenschrank bei 65—70° und wägt dann schnell die getrocknete Masse. Die Differenz giebt die Menge des verdunsteten Wassers an. Man berechnet den Trockenrückstand auf 100 g Blut. Hat z. B. vor der Trocknung die Schale (6 g) plus Blut 7,0 g gewogen und erhält man nach dem Trocknen 6,2 g, dann ist 1,0 g Blut zu 0,2 g eingetrocknet, das sind 20 pCt. Trockensubstanz. Sie beträgt bei Männern etwa 22 pCt., bei Frauen etwa 20 pCt.

In den meisten Fällen geht die Trockensubstanz mit dem specifischen Gewicht parallel, doch ist dies nicht immer der Fall. Bei Compensationsstörungen ist durch Hydraemie sowohl spec. Gewicht als auch Trockenrückstand vermindert; leichtere Verminderung findet sich bei Leukaemie, die stärkste bei schwerer Anaemie, wo der Trockenrückstand weniger als 9 pCt. betragen kann. Wie Stintzing und Gumprecht gezeigt haben, ist bei Chlorose (Zahl der Roten fast normal, Färbekraft des Blutes vermindert) die Trockensubstanz höher als bei Anaemie (Zahl der Roten und Hämoglobin etwa im selben Verhältnis vermindert) mit derselben Färbekraft, wohl deshalb, weil bei der ersteren mehr Blutkörperchenstroma im Blute vorhanden ist als bei der Anaemie.

4. Die Isotonie des Blutes.

Bringt man in ein Glasgefäss, dessen Boden nicht aus Glas, sondern aus Pergamentpapier besteht, eine Kochsalzlösung von bestimmtem Salzgehalt und stellt man dieses Gefäss in eine grössere Schale, welche mit destillirtem Wasser gefüllt ist, dann findet durch die trennende Membran hindurch ein Ausgleich der Flüssigkeiten in der Weise statt, dass nach einigen Stunden die Kochsalzlösung verdünnter ist, während das auf der anderen Seite der Membran befindliche Wasser salzhaltig geworden ist. Dieser Ausgleich hat sein Ende erreicht, wenn die Concentration der Salzlösungen auf beiden Seiten der Membran dieselbe ist. Hat man statt destillirten Wassers in der äusseren Schale eine höher concentrirte Salzlösung gewählt, als es die im Pergamentgefäss befindliche ist, dann wird die innere Lösung allmählich stärker. Je nachdem die äussere Lösung salzärmer oder salzreicher als die innere ist, besteht eine Hypisotonie oder eine Hyperisotonie der äusseren Flüssigkeit in Bezug auf die innere. Wenn die osmotischen Kräfte beider Salzlösungen ausserhalb und innerhalb der trennenden Membran im Gleichgewicht sind, d. h. wenn die Concentration beider Flüssigkeiten dieselbe ist, dann spricht man von einer Isotonie beider Flüssigkeiten. Eine Diosmose beider tritt auch ein, wenn die durch die Membran getrennten Flüssigkeiten zwei verschiedene Salze gelöst enthalten. In diesem Falle findet der Ausgleich im Verhältnis der Molekulargewichte beider Salze statt.

Dieselben Gesetze der osmotischen Spannung haben auch für Salzlösungen Geltung, die sich innerhalb und ausserhalb einer lebenden Membran befinden. So zeigte de Vries, dass sich bei Pflanzenzellen,

die in eine hyperisotonische Salzlösung gebracht werden, das Protoplasma von der Zellmembran abhebt, und Hamburger hat die Kochsalzlösung bestimmt, welche genügt, um rote Blutkörperchen, die in dieselbe gebracht werden, vor dem Aufgelöstwerden zu bewahren. Wenn auch bei den roten Blutkörperchen — da einerseits bei ihnen eine festere chemische Verbindung des Hämoglobins mit dem Stroma (Discoplasma) besteht, da sie andererseits keine Membran besitzen, durch die die Salzlösungen diffundiren könnten — die Verhältnisse complicirter sind, so giebt doch die Feststellung ihrer Isotonie eine Handhabe, um ihre Widerstandskraft gegen die schädigende Wirkung des destillirten Wassers zu messen.

Die Methode von Hamburger besteht darin, dass eine Anzahl (11—16) Gläschen, die eine Kochsalzlösung verschiedener Concentration — von 0,3 pCt. beginnend, um 0,02 pCt. steigend — enthalten, mit je 0,5 ccm Blut beschickt wird. In denjenigen Röhrchen, in welchen die Salzlösung nach 24 Stunden anfängt, rot zu werden, ist die Isotonie gerade überschritten. Man bestimmt also diejenige Salzlösung, durch deren Einwirkung das Blut gerade noch deckfarben bleibt — d. h. die Blutkörperchen besitzen noch ihr Hämoglobin. Eine Verminderung des Salzgehalts würde das Blut lackfarben machen — d. h. die Blutkörperchen haben ihr Hämoglobin verloren und dieses ist in der Flüssigkeit gelöst.

Um diese Methode zu vereinfachen, namentlich um die verbrauchte Menge Blut zu verringern, sind einige Modificationen vorgeschlagen worden. Am einfachsten dürfte die folgende sein: Man stellt sich eine 10 proc. und eine 1 proc. Kochsalzlösung her und macht sich von der ersteren in einer Reihe kleiner Reagensgläschen eine 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 proc. Lösung, indem man 0,3, 0,4, 0,5 und 0,6 ccm derselben mit Aq. destill. in einem kleinen Maassglase auf je 10 ccm auffüllt. Mit Hilfe eines Spatels bringt man in je eine der Salzlösungen einen Blutstropfen und bestimmt dasjenige Röhrchen, in welchem das Blut noch deckfarben ist und das benachbarte, in dem sich das Blut aufgelöst hat. Giebt z. B. 0,5 proc. Salzlösung noch Deckfarbe, 0,4 proc. bereits Lackfarbe, dann stellt man in einigen anderen Röhrchen eine 0,41, 0,42 etc. proc. Lösung her, indem man ausser 0,4 ccm von der 10 proc. Lösung noch 0,1, 0,2 etc. ccm von der 1 proc. Lösung hinzusetzt und mit Aq. dest. auf 10 ccm auffüllt. Dann verfährt man wie vorher. Die Isotonie für normales Blut beträgt ca. 0,45 pCt. Je stärker die Kochsalzlösung sein muss, um das Blut deckfarben zu erhalten, um so geringer ist die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen Wasser. Ueber pathologische Befunde liegen nur wenig Angaben vor. Nach von Limbeck ist die Widerstandskraft der roten Blutkörperchen am geringsten bei Pneumonie, Erysipel, Leukaemie und Anaemie, wo die isotonische Kochsalzlösung mehr als 0,5 betrug. Doch habe ich auch bei scheinbar Gesunden Isotonien von mehr als 0,5 pCt. gefunden.

Die osmotische Spannung des Serums wird nach Hamburger folgendermaassen festgestellt: Man giesst in eine Reihe von Reagens-

gläschen je 5 ccm Blutserum und eine steigende Menge destillirten Wassers. In jedes Röhrchen verdünnten Serums bringt man je einen Tropfen Blut, dessen Isotonie vorher bestimmt worden ist. Dasjenige Röhrchen, in welchem die roten Blutkörperchen eben beginnen, sich aufzulösen, enthält eine Mischung von Serum plus Aq. destillata, welche dieselbe osmotische Spannung besitzt wie die dem Blute isotonische Salzlösung. Im Durchschnitt entspricht die osmotische Spannung des Blutserums einer Chlornatriumlösung von 0,85 pCt. Diese 0,85 proc. Salzlösung ist also die „physiologische Kochsalzlösung" für normales Menschenblut. Bei Verwendung von 5 ccm Blutserum erhält man diese Zahl nach der Formel: Osmotische Spannung $= \frac{(5 + a) . b}{5}$, wobei a diejenige Menge Aq. dest. ist, die man zu 5 ccm Serum zusetzen muss, bis das Blut eben anfängt, lackfarben zu werden, während b die Zahl für die dem Blute isotonische Kochsalzlösung angiebt.

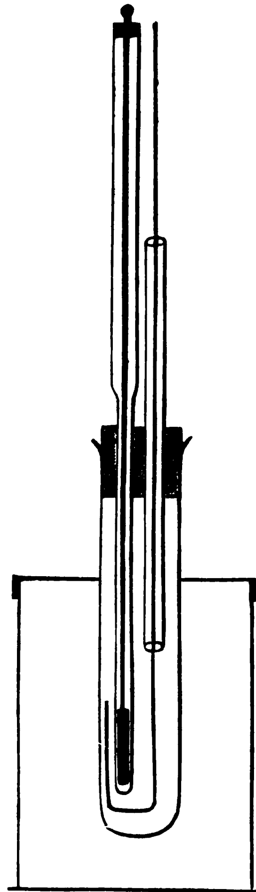
Will man feststellen, wie gross die conservirende Kraft des Blutserums, also seine Hyperisotonie, gegen Blutkörperchen verschiedener Herkunft ist, dann kann man ausser der Wassermenge, die notwendig ist, um den Beginn des Lackfarbenwerdens des Blutes zu erreichen, die Menge destillirten Wassers feststellen, welche nötig ist, um die ganze Blutmenge aufzulösen. Zu diesem Zweck bringt man 1 ccm Serum und 0,05 ccm Blut — mit Hilfe des unten zu besprechenden Alkalimeters abgemessen — in einem kleinen Reagensglase zusammen und setzt tropfenweise unter Umschütteln Aq. destillata so lange zu, bis die Blutlösung so durchsichtig geworden ist, dass man beim Durchsehen Schrift lesen kann. Man kann sich auch durch die mikroskopische Untersuchung von dem Aufgelöstsein der roten Blutkörperchen überzeugen. Die Methodik der hämolytischen Untersuchung von Blutgiften ist in Cap. VII unter „Hämolysine" angegeben.

5. Die Gefrierpunktsbestimmung des Blutes.

Die osmotische Spannung des Blutserums ist, wie die jeder anderen Lösung, von der Zahl der Moleküle abhängig, die es enthält. Sie lässt sich, wie wir es bei der Isotonie gesehen haben, durch eine Kochsalzlösung von bestimmtem Procentgehalt messen, wobei die Auflösung von Blutkörperchen mit bekannter Isotonie als Indicator dient. Der osmotische Druck lässt sich jedoch noch auf eine andere Weise bestimmen. Nach dem Gesetz, dass mit der Zunahme der Moleküle in einer Lösung der Gefrierpunkt der Flüssigkeit sinkt, enthält diejenige Salzlösung die grössere Anzahl von Molekülen, deren Gefrierpunkt der niedrigere ist. Während destillirtes Wasser bei 0^{0} gefriert, liegt der Gefrierpunkt von Salzlösungen, von Blut, Urin etc. tiefer als der des Wassers. Da unter normalen Verhältnissen der Gefrierpunkt des Urins tiefer liegt als der des Blutes, kann man, wie v. Koranyi, Casper und Richter u. A. gezeigt haben, die Gefrierpunktsbestimmung beider für die Diagnose und besonders für die Prognose von Nierenkrankheiten mit Erfolg verwerthen. Die Gefrierpunktsbestimmung ge-

schieht mittelst des Beckmann'schen Apparates. Dieser besteht aus einem starkwandigen, kleinen Reagensglas, das durch einen doppelt durchbohrten Kork verstopft ist. Durch die eine Oeffnung des Korks geht ein Thermometer, durch die andere ein Draht, der am Boden des Reagensglases gebogen ist. Das montirte Reagensglas steckt in einem grösseren Glasgefäss, das die aus Eis und Salz bestehende Kältemischung aufnimmt. Zur Gefrierpunktsbestimmung werden einige Cubikcentimeter Blutserum resp. Harn in das Reagensglas gebracht, so dass Themometer und Draht eintauchen. Dann wird das fertig montirte Reagensglas in die Kältemischung gestellt und die Temperatur notirt, bei der das Quecksilber stehen bleibt, nachdem es zuerst gefallen und dann, im Augenblick der Eisbildung, durch frei gewordene Wärme gestiegen ist. Der Gefrierpunkt des normalen Blutes δ liegt bei 0,58° C., der des normalen Urins Δ zwischen 1—2° C. unter 0. Nimmt die Zahl für den Gefrierpunkt des Blutes zu, oder nähert sich der des Urins dem des Blutes, dann besteht meist eine Erkrankung der Nieren. Genauere Angaben, speciell im Hinblick auf die Verwendung dieser Methode für die Nierenchirurgie, finden sich in der functionellen Nierendiagnostik von Casper und Richter 1901.

Figur 2.



6. Verhältnis des Blutkörperchen-Volumens zu dem des Serums.

Damit sich die Blutkörperchen in den Gefässen frei bewegen können, ist eine gewisse Menge Flüssigkeit erforderlich, in der sie schwimmen. Beim Menschen beträgt die Menge Blutserum, die sich bei der Gerinnung bildet, etwa die Hälfte der ganzen Blutmasse (bei der Taube wird etwa nur der zehnte Teil der Blutmasse als Serum ausgepresst). Man hat versucht, durch Verdünnen des Blutes mit einer die Gerinnung hemmenden Flüssigkeit und nachfolgendem Centrifugieren den Anteil festzustellen, den die Blutkörperchen an einer gegebenen Blutmenge haben. Da jedoch eine Volumensveränderung der Blutkörperchen durch die Zusatzflüssigkeit nicht ausgeschlossen ist, sind diese Methoden nicht sicher. Köppe centrifugirt das Blut in einem Röhrchen, dessen mit Cedernöl bedeckte glatte Wände eine Gerinnung verhüten sollen. Grawitz centrifugirt einige Cubikcentimeter Blut etwa $^1/_2$ Stunde mit solcher Schnelligkeit, dass die Centrifugierung möglichst vor dem Beginn der Gerinnung vorgenommen wird, und liest das Volumen der roten Blutkörperchen an einer Gradeinteilung direct ab. Das Volumen der roten Blutkörperchen

beträgt 40—50 pCt. des Gesammtblutes. Die Angaben über pathologische Befunde sind noch sehr unsicher.

7. Die Gerinnungszeit.

Wenn das Blut die Blutgefässe verlassen hat, gerinnt es. Ueber die Ursache der Gerinnung, sowie über die Vorgänge, die sich vor Eintritt derselben im Blute abspielen, herrscht bisher noch Unklarheit. So lange das Blut in den gesunden Gefässen circulirt, findet keine Gerinnung statt, bei anatomischen Veränderungen der Gefässwand, bei Endocarditis, Aneurysma etc. tritt jedoch schon innerhalb des Gefässsystems Gerinnung ein. Verhütet kann die Gerinnung werden, wenn Blut in Gefässen aufgefangen wird, deren Wand mit Oel bestrichen ist; Schlagen und Schütteln beschleunigt die Gerinnung. Wo Adhäsion des Blutes an Fremdkörper fehlt, ist auch keine Gerinnung. Die Leichtigkeit, mit der das Blut gerinnt, hängt nicht allein vom Zustande der das Blut enthaltenden Gefässe, sondern auch von dem des Blutes selbst ab.

Von Methoden, die Gerinnungszeit zu messen, ist die einfachste die von Vierordt: Man lässt einen Tropfen Blut in eine Capillare von etwa 1 mm Durchmesser einziehen und bringt ein Pferdehaar in dieselbe, das man hin und her bewegt. Die Gerinnung ist eingetreten, wenn das Haar, das während der Coagulation kleine Blutpartikelchen zeigte, wieder frei davon ist. Bei der Methode von Wright wird Blut in Capillaren eingesogen, die bei Körpertemperatur gehalten werden. Nach Zeitintervallen von Minuten wird versucht, das Blut wieder auszublasen. Wenn dies nicht mehr gelingt, ist die Gerinnung eingetreten. Die Gerinnungszeit wird vom Einziehen in die Capillare bis zum Eintritt der Gerinnung gerechnet. Beim normalen Blut beträgt sie nach Vierordt durchschnittlich 9 Minuten, nach Wright $2^1/_2$ Minuten. Bei den nicht ganz sicheren Endreactionen dieser Methoden empfiehlt es sich, auf mikroskopischem Wege die Gerinnungszeit festzustellen. Man bestimmt die Zeit, zu der man einen Blutstropfen an die untere Seite eines Deckgläschens tupft, bringt dieses auf einem Objectträger schnell unter das Mikroskop und stellt mit der Oelimmersion die Zeit fest, zu der sich die ersten Fibrinfäden bilden. Da die Abkühlung des Blutes auf dem Objectträger bei jeder Untersuchung dieselbe ist, kann durch dieselbe keine Fehlerquelle entstehen. Nach dieser mikroskopischen Methode tritt die Gerinnung des normalen Blutes in ca. 5 Minuten ein. Bei einigen acuten Infectionskrankheiten, wie Pneumonie, Scharlach, Masern etc. wird die Gerinnungszeit als verlängert angegeben, bei anderen Krankheiten, wie Icterus und Phthisis soll die Gerinnung beschleunigt sein, fehlen soll sie bei hämorrhagischer Diathese.

8. Die spektroskopische Untersuchung des Blutfarbstoffes.

Man verdünnt einen mittelgrossen Tropfen Blut im Reagensglase oder besser in einem viereckigen Glasgefäss mit ca. 5 ccm Wasser, sodass eine $^1/_2$—1 proc. Blutlösung entsteht, und hält die Lösung vor den Spalt eines beliebigen Spektroskops. Für klinische Zwecke am

wichtigsten ist die Kenntnis des Oxyhämoglobins, des Kohlenoxydhämoglobins, des Methämoglobins und des reducirten Hämoglobins. Das frische Blut zeigt 2 Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins, eine schmälere scharfe Linie in Gelb und rechts daneben in Grün eine etwas breitere, weniger scharfe. Bringt man Schwefelammonium in die Blutlösung, dann wird das Blut etwas grünlich, die Oxyhämoglobinstreifen verschwinden allmählich und zwischen beiden erscheint der breitere, nicht scharf begrenzte Streifen des reducirten Hämoglobins. Hat man Blut von mit Kohlenoxyd Vergifteten vor sich, dann erhält man ein dem Oxyhämoglobin ähnliches Spectrum; dieses verändert sich jedoch bei Zusatz von Schwefelammonium nicht, weil das Kohlenoxyd stärker an Hämoglobin gebunden ist als der Sauerstoff. Beim Faulen sowie nach Vergiftungen mit chlorsaurem Kali oder Anilin nimmt das Blut eine braune Farbe an, und zwar durch Entstehen von Methämoglobin. Dieses enthält zwar dieselbe Menge Sauerstoff wie das Oxyhämoglobin, jedoch in festerer Verbindung. Characteristisch für Methämoglobin ist eine Linie in Rot; ferner kannn die rechte Seite des Spectrums, von Grün ab, ganz ausgelöscht sein. Bei Zusatz von Schwefelammonium entsteht wie beim Oxyhämoglobin das Spectrum des reducirten Hämoglobins.

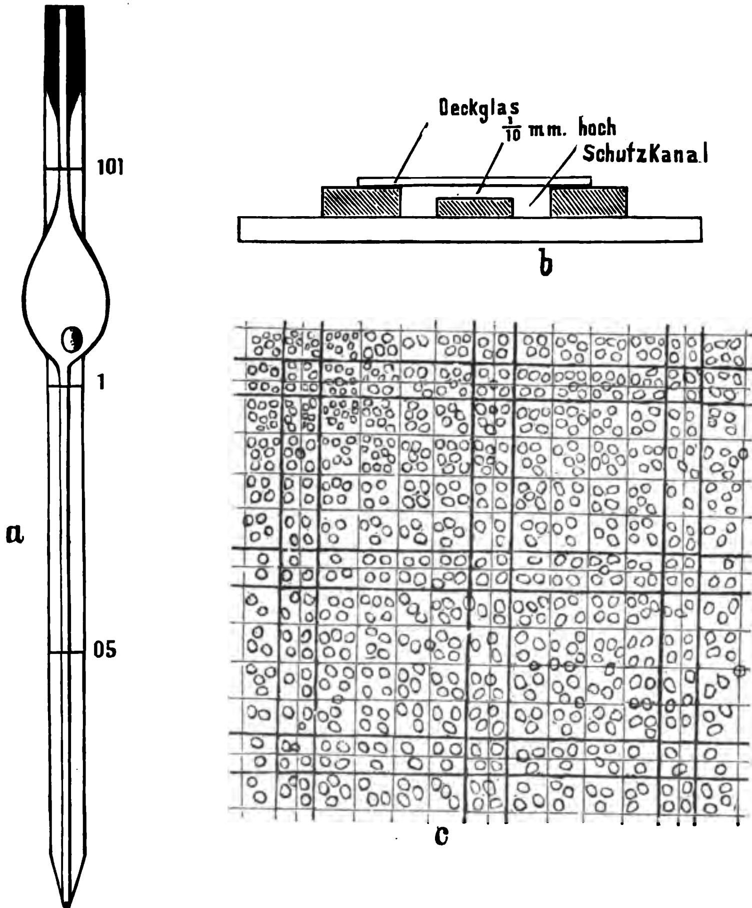
9. Die Zählung der roten Blutkörperchen.

Da den roten Blutkörperchen die Aufnahme von Sauerstoff und die Versorgung des Körpers mit demselben obliegt, könnte man die respiratorische Leistung des Blutes berechnen, wenn man die gesammte Blutmenge kennen würde. Eine derartige Methode fehlt noch. Die Zählung der roten Blutkörperchen beschränkt sich auf die Feststellung derjenigen Blutkörperchenzahl, die in einem beliebig gewählten Blutquantum (1 cmm) vorhanden ist. Bei der nach Millionen zählenden Menge von Blutkörperchen, die sich in einem Blutstropfen befinden, ist es, um genaue Zahlen zu erhalten, erforderlich, das Blut zu verdünnen und zwar mit einer Flüssigkeit, die das Blut deckfarben lässt. Es muss also eine isotonische oder, besser, eine hyperisotonische Lösung irgend eines Salzes, am einfachsten von Kochsalz, gewählt werden.

Von den zur Zählung angegebenen Instrumenten wird am meisten der Zählapparat von Thoma-Zeiss angewendet, der die Vorteile der von Hayem, Malassez und Gowers angegebenen Instrumente in sich vereinigt. Die Zählung der roten Blutkörperchen geschieht auf folgende Weise: Man saugt von einem mittelgrossen Tropfen Blut bis zur Marke 1 der Pipette (Fig. 3a), taucht diese mit dem unteren Ende schnell in eine 3proc. Kochsalzlösung — der man zum Erkennen der Leukocyten einen Tropfen wässeriger Methylenblaulösung zugesetzt hat — und zieht die Flüssigkeit durch Saugen bis zur Marke 101. In der Birne hat man dann Blut in einer Verdünnung 1 : 100. Nachdem mit Hilfe der in der Birne befindlichen Glasperle das Blut tüchtig mit der Kochsalzlösung gemischt ist, wird ein kleines Tröpfchen der Blutmischung — und zwar erst das dritte, weil sich ja unten in der Capillare kein Blut, sondern Kochsalzlösung befindet — in die Zählkammer

(schemat. Durchschnitt Fig. 3 b) gebracht. Schnell wird dann das Deckgläschen auf den Tropfen gelegt. Nach etwa einer Minute bringt man die Zählkammer unter das Mikroskop und zählt bei mittlerer Vergrösserung die Zahl der in je einem Quadrat (Fig. 3c) befindlichen

Figur 3.



roten Blutkörperchen. Die Zählkammer ist, wenn das Deckgläschen aufliegt, $^1/_{10}$ mm hoch, sie hat an ihrem Boden ein Quadrat eingeritzt, welches 1 mm lang und 1 mm breit ist. Auf dieses Quadrat fallen die Blutkörperchen, die sich in dem 0,1 mm hohen, durch das Deckglas abgeschlossenen Raum befinden. Das am Boden befindliche Quadratmillimeter ist durch 20 Längs- und 20 Querlinien in 400 kleinere Quadrate geteilt. Man zählt in der Weise, dass sowohl die innerhalb eines kleinen Quadrates gelegenen roten Blutkörperchen, als auch diejenigen mitgezählt werden, die auf zwei anstossenden Seiten, also etwa der rechten und der oberen liegen. Um sich in der grossen Zahl der

kleinen Quadrate zurecht zu finden, ist jedes fünfte Quadrat durch eine Halbierungslinie in zwei Parallelogramme geteilt. Es entstehen auf diese Weise Gruppen von je 16 nicht halbierten Quadraten (Fig. 3 c). Bei der anzuwendenden mittleren Vergrösserung lassen sich je 16 Quadrate mit den (etwa nach rechts hin) benachbarten 4 halbirten Quadraten, also in Summe 20 Quadrate ins Gesichtsfeld bringen, sodass man, ohne das Präparat verschieben zu müssen, die Blutkörperchen von 20 Quadraten zählen kann. Es werden mindestens 60 Felder aus verschiedenen Gegenden der Zählkammer durchgezählt. Haben wir z. B. in den ersten 20 Quadraten 250 Blutkörperchen, in den zweiten 245 und in der dritten Gruppe 255 gezählt, dann sind in 60 Feldern 750 Blutkörperchen, also in einem Feld $\frac{750}{60} = 12{,}5$. Wir wollen wissen, wieviel rote Blutkörperchen sich in 1 cmm Blut befinden. Die gefundene Zahl (12,5) giebt diejenigen Blutkörperchen an, die sich in einem Raum befinden, der $^1/_{10}$ mm hoch ist und $^1/_{400}$ mm als Grundfläche hat; wir müssen demnach die 12,5 Blutkörperchen mit 400 . 10, also mit 4000 multipliciren. Jetzt haben wir aber erst die Zahl der in einem Cubikmillimeter verdünnten Blutes befindlichen roten Blutkörperchen. Da wir mit 100 Teilen Wasser verdünnt haben, muss noch mit 100 multiplicirt werden. Bezeichnet x die Zahl der in jedem Quadrat durchschnittlich befindlichen roten Blutkörperchen, dann sind im Cubikmillimeter unverdünnten Blutes = x . 4000 . 100 enthalten. Folgendes dürfte die Rechnung noch einleuchtender machen. Nehmen wir an, es befinden sich im Cubikmillimeter des zu untersuchenden Blutes 5 Millionen roter Blutkörperchen, dann sind in der Birne der Capillarpipette — da wir mit 100 Teilen Kochsalzlösung verdünnt haben — im Cubikmillimeter Flüssigkeit nur noch 50000 Blutkörperchen enthalten. Da die Kammer, in die wir jetzt das verdünnte Blut bringen, eine Grundfläche von 1 qmm, aber nur eine Höhe von $^1/_{10}$ mm hat, so befinden sich in dem Raum über dem eingeritzten Quadratmillimeter nur noch 5000 Blutkörperchen. Diese fallen auf die 400 kleinen Quadrate, sodass durchschnittlich in jedem Quadrat $\frac{5000}{400} = 12{,}5$ Blutkörperchen gezählt werden.

Im Einzelnen ist noch zu bemerken, dass die allergrösste Sorgfalt auf das richtige Einsaugen des unverdünnten Blutes zu verwenden ist, weil der geringste Fehler hierbei durch die sorgfältigste Zählung in der Kammer nicht mehr aufgewogen werden kann. Ferner ist zu beachten, dass der in die Kammer zu bringende Tropfen lieber etwas zu klein als zu gross sein soll, da unter allen Umständen das Hineinlaufen von Blut über den Schutzkanal hinweg zwischen beide Deckgläschen vermieden werden muss. Das obere Deckglas muss auf dem unteren, ausgeschnittenen, so dicht aufliegen, dass beim Aufdrücken auf das obere Deckglas die Newton'schen Farbenringe zu sehen sind.

Die normale Erythrocytenzahl beträgt beim Mann durchschnittlich 5 Millionen, bei der Frau ca. 4,5 Millionen. Eine Vermehrung der roten Blutkörperchen nennt man eine Polycythaemie, eine Verminderung

Oligocythaemie oder, weniger richtig Anaemie. Eine Vermehrung der roten Blutkörperchen besteht 1. bei Neugeborenen in den ersten Tagen, bei denen sie bis auf 7 Millionen ansteigen kann; 2. auf Berghöhen (bis zu 7—8 Millionen), wo sie wohl die Folge veränderter Blutverteilung im Körper sind; 3. angeblich auch auf der See; 4. nach starkem Schwitzen und nach Diarrhoen (in Folge der Bluteindickung durch Wasserverlust). Eine Verminderung tritt ein 1. durch Blutverluste, 2. bei primären und secundären Anämien in Folge von kachectischen Zuständen. Bei Anämien, namentlich bei der perniciösen, progressiven kann die Zahl der Blutkörperchen bis unter 1 Million sinken.

10. Zählung der weissen Blutkörperchen.

Zuweilen genügt es, in derselben Zählkammer, in der die roten Blutkörperchen gezählt werden, auch die Leukocyten zusammenzuaddiren. Man erkennt dieselben an ihrer stärkeren Lichtbrechung. Will man sie gesondert zählen, bedient man sich des für die weissen Blutkörperchen speciell construirten Zählapparates. In diesem wird das Blut im Verhältnis von 1 : 10 verdünnt. Man muss einen grossen Tropfen Blut auf dem Finger haben, soll die Capillarpincette für die weissen Blutkörperchen schnell voll werden. Als Verdünnungsflüssigkeit dient eine 0,5proc. Essigsäure, welche die roten Blutkörperchen auflöst und die Kerne der Leukocyten deutlich macht. Man zählt am besten alle 400 Felder der Zählkammer durch und erhält bei normaler Leukocytenzahl etwa 100 Leukocyten in den 400 Feldern. Die Berechnung ist dieselbe wie bei den roten Blutkörperchen, doch ist zu beachten, dass die Verdünnung 1 : 10 beträgt, so dass die Zahl der Leukocyten = x.4000.10 beträgt (wenn x die Menge der gezählten weissen Blutkörperchen, dividirt durch die Zahl der gezählten Felder bedeutet. Im normalen Blut finden sich 6—10000 weisse Blutkörperchen. Ein Mangel dieser Zählungsmethode liegt darin, dass in Blutarten, welche kernhaltige Rote enthalten, diese als Leukocyten mitgezählt werden, da das Hämoglobin, das sie als Erythrocyten kenntlich macht, durch die Säure aufgelöst wird. Eine vorübergehende Vermehrung der Leukocyten, welche auf physiologische, thermische, medicamentöse und pathologische Reize erfolgen kann, wird als Leukocytose bezeichnet, eine constante Vermehrung der Leukocyten (meist sehr hohen Grades) ohne nachweisbare Ursache ist als Krankheit sui generis (Leukämie) aufzufassen. Während man lange Zeit annahm, dass bei einer Leukocytose die absolute Zahl der Leukocyten vermehrt ist, haben neuere Untersuchungen ergeben, dass es sich hierbei um eine, gegen die Norm veränderte, Verteilung der weissen Blutkörperchen handelt, hervorgerufen durch positiven oder negativen Chemotropismus (siehe Leukocytose!).

b) Untersuchung chemischer Eigenschaften.

Das Ergebnis chemischer Untersuchungen des Blutes ist bis jetzt noch sehr spärlich. Es ist bekannt, dass die roten Blutkörperchen wasserärmer sind als das Serum, etwa im Verhältnis 79 : 90, auch

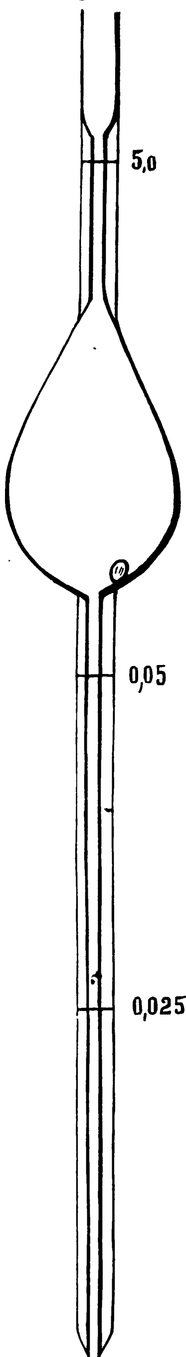
dass sie bedeutend mehr Eiweiss als das Serum enthalten, und zwar 20 pCt. zu 8 pCt. Der Eiweissreichtum der Erythrocyten rührt von ihrem Hämoglobin her, welches zum überwiegenden Teil aus Eiweiss besteht. Nach C. Schmidt sind die roten Blutkörperchen etwa 10mal so reich an Kalisalzen wie das Serum (3 pro Mille gegen 0,3 pro Mille), während das letztere etwa 7mal so viel Natronsalze als die roten Blutkörperchen enthält (3,4 pro Mille gegen 0,47 pro Mille). Die Leukocyten sind in Folge des Nucleingehalts ihres Kerns sehr phosphorhaltig.

Ist auch zur Ausführung genauer chemischer Analysen eine grosse Menge Blutflüssigkeit erforderlich, wie sie vom lebenden Menschen schwer erhalten werden kann, so existiren für die Feststellung einiger weniger, chemischer Eigenschaften des Blutes Methoden, die auch für klinische Untersuchungen Verwendung finden. Hierher gehört

1. Die Alkalescenz des Blutes.

Sowohl das Blutplasma als auch die roten Blutkörperchen reagiren gegen Lackmus alkalisch. Will man den Alkalescenzgrad qantitativ bestimmen, dann muss man, wie zuerst Löwy gezeigt hat, das Blut lackfarben machen. Hierdurch unterscheidet sich die Löwy-Zuntz'sche Methode von den früheren, bei denen deckfarbenes Blut titrirt wurde. Nach Löwy werden 5 ccm Blut in einer enghalsigen Flasche mit 45 ccm 0,2proc. neutralem oxalsaurem Ammonium gemischt und 5 ccm dieser Mischung mit $^1/_{25}$ Normalweinsäure titrirt. Als Indicator dient Lackmoidpapier. Da die zur Untersuchung notwendige Menge Blut (5 ccm) für klinische Zwecke zu gross ist, hat Verfasser diese Methode in folgender Weise modificirt: Die Blutentnahme geschieht mit Hilfe einer Capillarpipette, die ähnlich so construirt ist, wie die Capillarröhre des Thoma-Zeiss'schen Zählapparates. Das Capillarrohr nebst der darüber befindlichen birnförmigen Erweiterung fasst 5 ccm Flüssigkeit, von denen 0,05 ccm auf die Capillare kommen. Als Verdünnungsflüssigkeit dient Aq. destill., welches bei seiner Neutralität dem nicht immer neutralen oxalsauren Ammonium vorzuziehen ist. Titrirt wird mit einer $^1/_{75}$ Normalweinsäure, die leicht und sicher herzustellen ist. Da das Molekulargewicht der Weinsäure 75 beträgt, so erhält man eine $^1/_{75}$ Normalweinsäure, wenn man 1 g Acid. tartar. in 1 Liter Wasser löst. Man stellt sich 100 ccm dieser Lösung her, deren Haltbarkeit — gegen Schimmelbildung — man dadurch erhöht, dass man 2 Tropfen Toluol hinzusetzt, tüchtig schüttelt und filtrirt. Capillarpipette, kleine Bürette (in der je 1 ccm in 20 Teile geteilt ist) und notwendige Hilfsapparate sind zu einem „Blutalkalimeter" vereinigt. Die Alkalescenz des Blutes wird in folgender Weise festgestellt: Nach Einstich in die Fingerkuppe wird ein möglichst grosser Blutstropfen mit Hilfe der Capillarpipette (Figur 4) bis zur Marke 0,05 (ccm) aufgesogen, dann destillirtes Wasser nachgezogen, bis die Blutmischung die Marke 5,0 erreicht hat. Sodann wird tüchtig geschüttelt und das im Verhältnis 1 : 100 verdünnte Quantum Blut in ein Becherglas hineingelassen. Zum Titriren lässt man mit der beigegebenen Bürette tropfenweise so lange Weinsäure in die Blutlösung hineinfallen, bis ein mit Hilfe

Figur 4.



eines Glasstabes auf violettes Lackmoid- oder Lackmuspapier gebrachter Blutstropfen an seinem Rande eine scharfe, deutlich rote Kreislinie bildet. Die Endreaction, die am schärfsten im Augenblick des gänzlichen Einziehens zu erkennen ist, tritt bei normalem Blute etwa mit dem zehnten Tropfen (0,4—0,5 ccm) ein. Um eine scharfe, rote Linie zu bekommen, darf der Blutstropfen auf das Lackmuspapier nicht gewischt, sondern muss als Tropfen aufgesetzt werden.

Berechnung: Man berechnet aus der Weinsäuremenge, die man zum Neutralisieren von 0,05 ccm Blut gebraucht hat, diejenige, welche man für 100 ccm nötig haben würde, und bestimmt aus dieser diejenige Menge NaOH, welche dem Alkalescenzgrade des Blutes entspricht. Angenommen, es seien 0,5 ccm der $^{1}/_{75}$ Normalweinsäure zum Titrieren von 0,05 ccm Blut verbraucht worden, dann sind für 100 ccm Blut 0,5.20.100 = 1000 ccm oder 1 Liter $^{1}/_{75}$ Normalweinsäure erforderlich. Jetzt ist nur noch zu berechnen, wie viel NaOH zum Neutralisieren von 1000 ccm $^{1}/_{75}$ Normalweinsäure erforderlich sind. Das Aequivalentgewicht der Weinsäure $\left(\frac{C_4H_6O_6}{2}\right)$ ist = 75, das des Natriumhydrats (NaOH) ist = 40. Demnach neutralisiert 1 Liter Wasser, in welchem 75 g Weinsäure gelöst sind, 40 g Natriumhydrat, und 1 Liter Wasser, in welchem nur $^{1}/_{75}$ Weinsäure gelöst sind, $^{40}/_{75}$ g oder 533 mg NaOH. Da zuweilen zum Titrieren nur 0,4 ccm $^{1}/_{75}$ Normalweinsäure verbraucht werden, so beträgt die Alkalescenz von 100 ccm normalen Blutes 426,4—533,0 mg NaOH. Diese Zahl stimmt mit Löwy's Zahlen (447,68—508,96) gut überein. Bei der Schärfe, mit der die Endreaction eintritt, ist der Einwand, dass die Blutmenge zu gering ist, unberechtigt. Eine andere Methode, die von Schultz-Schultzenstein, bestimmt die Alkalescenz von nur 0,0075 g Blut. Dieses wird in ein Capillarröhrchen (vom Fleischl'schen Hämometer) eingezogen, mit Aq. destill. auf 12 ccm verdünnt und mit 1,5 ccm $^{1}/_{100}$ Normalschwefelsäure übersäuert. Dann wird ätherisches Erythrosin als Indicator hinzugesetzt und mit $^{1}/_{600}$ Normalkalilauge titriert, bis sich die erste deutliche Rotfärbung zeigt. Nach dieser Methode beträgt die Alkalescenz 0,62 pCt. In pathologischen Fällen hat Löwy die Alkalescenz bei Pneumonie und acutem Gelenkrheumatismus vermindert gefunden, fast unverändert war sie bei Chlorose und Anämie, erhöht

bei Nierenkrankheiten und einigen anderen Zuständen. Auch ich fand die Alkalescenz bei Chlorose und einfacher Anämie fast normal, bei perniciöser Anämie vermindert (200), ausserordentlich erhöht (4530) bei einem Manne, der wegen harnsaurer Diathese seit langer Zeit reichliche Mengen organischer Säuren genoss. Einige Wochen nach der ersten Untersuchung war bei gewöhnlicher Ernährung die Alkalescenz normal (ca. 500).

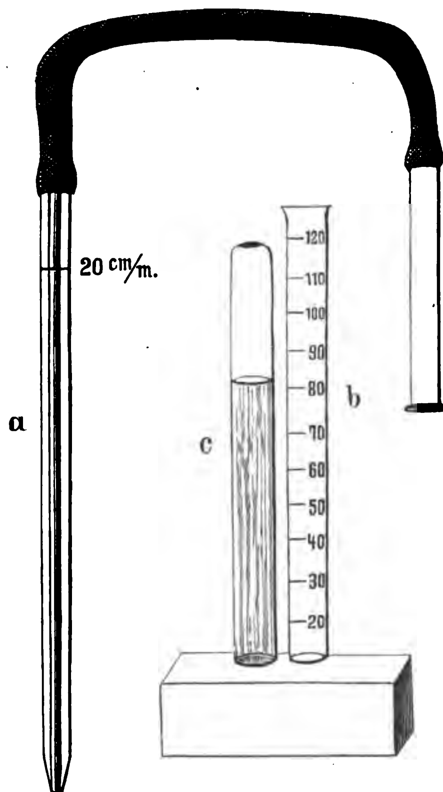
2. Bestimmung des Hämoglobins.

Da eine der wichtigsten Aufgaben des Blutes darin besteht, den Zellen des Körpers den Sauerstoff heranzuschaffen, ohne den ein Leben unmöglich ist, ist derjenige chemische Körper des Blutes, der die Fähigkeit besitzt, den Sauerstoff lose zu binden und ihn an die Gewebszellen abzugeben, von der allergrössten Wichtigkeit. Dieser Körper ist bei den Wirbeltieren und einigen Wirbellosen das Hämoglobin. Wie wir bei den wirbellosen Tieren gesehen haben, ist es nicht unumgänglich notwendig, dass das Hämoglobin in bestimmten Zellen enthalten ist. Notwendig zur Bindung des Sauerstoffs scheint jedoch ein Metall zu sein. Wohl deshalb enthält das Hämoglobin Eisen, es kann jedoch, wie es bei einigen Gliedertieren und Mollusken der Fall ist, durch das Kupfer ersetzt werden. Da manche wirbellose Tiere farbloses Blut besitzen, das doch auch zum Atmen ausreichen muss, so scheint es nicht erforderlich, dass derjenige Teil des Blutes, an den der Sauerstoff gebunden wird, farbig ist. Ein Herz, selbst mit Blutgefässen, haben auch die höheren wirbellosen Tiere, die zwar ein hämoglobinhaltiges Blutplasma nebst Leucocyten, aber keine hämoglobinhaltigen Zellen besitzen. Bei diesen Avertebraten ist das Gefässsystem jedoch nicht geschlossen, ihre Blutgefässe gehen nicht in geschlossene Capillaren, sondern in das Lakunensystem der Leibeshöhle über. Dadurch, dass das Hämoglobin nicht an bestimmte Zellen gebunden ist, vereinfachen sich die osmotischen Verhältnisse bei den Wirbellosen ausserordentlich, um so mehr, als hier auch keine Capillarwandungen bestehen, durch die hindurch wieder die Gewebssäfte mit dem Blutplasma unter osmotischer Spannung stehen. Eine Ausnahme scheinen hier nur die Schnurwürmer (Nemertini) zu machen, bei denen hämoglobinhaltige, ovale, scheibenförmige Blutkörperchen gefunden worden sind. Aber gerade sie besitzen, im Gegensatz zu anderen, höher stehenden Wirbellosen, ein Blutgefässsystem, das durch enge Queranastomosen (also nach Art der Capillaren) geschlossen ist.

Das Hämoglobin ist eisenhaltig, es besitzt 0,42 pCt. Eisen. Das menschliche Blut enthält ca. 14 pCt. Hämoglobin. Von der Menge des vorhandenen Hämoglobins hängt die Atmungsfähigkeit des Blutes ab. Zur Feststellung des Hämoglobins in klinischen Fällen dienen Apparate, die den Grad der Färbekraft des Blutes angeben. Die einfachste Methode ist die von Tallquist, die auf der Handtuch- oder Fliesspapier-Methode Ehrlich's beruht: Man lässt einen Blutstropfen in weisses Fliesspapier einziehen und vergleicht die Farbe des Papiers mit einer Reihe roter Streifen, deren Farbe nach dem Procentgehalt

des Blutes an Hämoglobin abgestuft ist. Eine zweite, nicht minder einfache Methode ist die Untersuchung mit Gowers' Hämoglobinometer. Dieser besteht aus einer Capillare, einem mit Zahlen ver-

Figur 5.

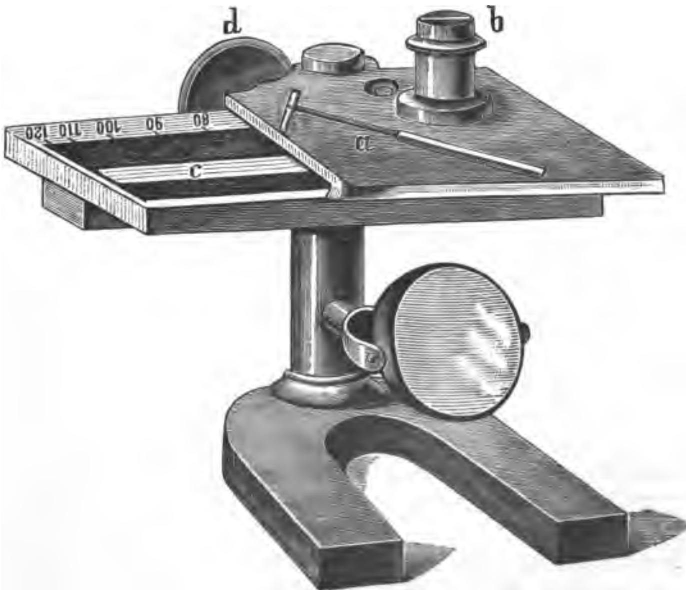


sehenen Reagensglase und einem geschlossenen Röhrchen, welches eine aus Pikrokarmin-Glycerin bestehende Vergleichsflüssigkeit enthält: Man saugt in die Capillare (a) von einem mittelgrossen Tropfen Blut bis zur Marke 20 an, ohne dass die Capillare aussen benetzt wird. Dann bringt man das abgemessene Blutquantum in das Reagensglas (b), an dem die Marken 10—120 eingekratzt sind. Es müssen vor dem Einbringen des Blutes ins Röhrchen einige Tropfen Wasser hineingeträufelt werden, damit das Blut sich sofort verdünnt. Nun wird tropfenweise soviel destillirtes Wasser unter Umschütteln hinzugemischt, bis die Farbe der Blutmischung der des Vergleichsröhrchens gleicht. Die Zahl am Reagensglas, bis zu der die verdünnte Blutlösung reicht, giebt die Hämoglobinmenge des untersuchten Blutes in Procenten des normalen an.

Während nach dieser Methode von Gowers das abgemessene Blutquantum mit einer variablen Wassermenge verdünnt und das Ge-

misch mit einer constanten Vergleichsfarbe verglichen wird, wird bei Verwendung des gleichfalls vielfach gebrauchten Hämometers von Fleischl eine constante Menge Blut mit einer constanten Menge Wasser verdünnt und mit einem verschieden stark gefärbten Vergleichsobject (rotem Glaskeil) verglichen. Das Instrument besteht aus einem, einem Mikroskoptisch ähnlichen Stativ, in dem ein Cylindergefäss steckt, das in zwei gleiche Teile geteilt ist. Die Untersuchung geschieht in der Weise, dass ein mittelgrosser Tropfen Blut durch Anlegen einer kleinen Capillare (a) in diese hineingezogen wird. Die Capillare giebt das Maass des zu untersuchenden Blutes an. Dieses wird schnell, bevor es gerinnt, mit einigen Tropfen Wasser in die eine der beiden Hälften der mit wenig Wasser angefüllten cylinderförmigen Kammer (b) gebracht und das Blut mit dem Wasser in der Kammer gemischt. In die andere Kammerhälfte, die über dem Glaskeil (c) steht, kommt nur Wasser hinein. Mit Hilfe einer Schraube (d) wird der Glaskeil so lange hin und her bewegt, bis seine Farbe (bei Lampenlicht) der des verdünnten Blutes gleicht. Diesen Fleischl'schen Apparat hat Miescher verbessert, indem er die zu untersuchende Blutmenge nicht in einer kleinen Capillare abmisst, sondern sich eines nach Art der Thoma-Zeiss'schen Mischpipette construirten Röhrchens bedient, in welchem das Blut verdünnt wird. Auch an der zweiteiligen Kammer hat er Verbesserungen angebracht, um die Blutlösung mit dem roten Keil genauer vergleichen zu können. Freilich ist der Apparat dadurch bedeutend teurer geworden. An dem ursprünglichen Fleischl'schen Apparat lässt sich die Farbenvergleichung von Blutlösung und Glas-

Figur 6.



keil dadurch genauer bewerkstelligen, dass man die zur Hälfte mit Wasser, zur Hälfte mit Blutlösung gefüllte Kammer um 90° dreht, sodass die Halbirungslinie der Kammer auf der Achse des Glaskeils senkrecht steht. Man kann auf diese Weise die Blutlösung einmal mit dem dickeren, das andere Mal mit dem dünneren Teile des Keils vergleichen und kommt so zu genaueren Resultaten. Normales Blut zeigt die Marke 100, d. h. 100 pCt. der normalen Hämoglobinmenge. Die Hämoglobinmenge kann bei Bluteindickung bis auf 120 ansteigen, während häufig das Hämoglobin vermindert ist. Eine Verminderung tritt namentlich bei den eigentlichen Blutkrankheiten ein, also bei Chlorose, primären (und secundären) Anämien, besonders bei perniciöser Anämie; ebenso, wenn auch im beschränktem Maasse, bei Leukämie.

3. Bestimmung des Eisens.

In der Voraussetzung, dass das Hämoglobin der roten Blutkörperchen der einzige Körper im Blut ist, der Eisen enthält, sucht Jolles das Hämoglobin in der Weise zu bestimmen, dass er die Eisenmenge eines Blutstropfens direct feststellt und aus dieser die Hämoglobinmenge berechnet. Er bezeichnet den zur Eisenbestimmung notwendigen Apparat als Ferrometer. Seine Methode ist folgende: In einen Platintiegel werden 0,05 ccm Blut hineingeblasen, dieses vorsichtig verdampft und dann verascht. Die Asche wird mit 0,1 g saurem schwefelsaurem Kali geschmolzen, mit destillirtem Wasser aufgelöst und in einem Glasgefäss zwecks colorimetrischer Bestimmung mit 1 ccm verdünnter Salzsäure (1 : 3) und 4 ccm Rhodanammoniumlösung (7,5 pCt.) behandelt. Die Lösung des Bluteisens wird mit einer Vergleichsflüssigkeit zusammengestellt und verglichen.

Ehrlich will diese Methode nur für normales Blut angewendet wissen, für pathologische Fälle hält er sie deshalb nicht für empfehlenswert, weil bei Anämischen Eisen auch in anderer Form als in Gestalt von Hämoglobin vorhanden sein kann. Die Jolles'sche Methode ist nach meiner Ansicht deshalb von grossem Wert, weil man mit ihrer Hilfe die Eisenmenge in den roten Blutkörperchen und die im Plasma getrennt feststellen kann. Wenn man bedenkt, dass alles Eisen, das im Knochenmark — wie wir sehen werden — zu Hämoglobin verarbeitet werden soll, im Blutplasma gelöst sein muss, bevor es ins Knochenmark gelangt, ist es von grossem Wert constatiren zu können, ob die Ursache einer Anämie in dem Fehlen von genügendem, eisenhaltigem Rohmaterial im Plasma zu suchen ist, oder ob dieses reichliche Menge Eisen enthält, das Knochenmark jedoch nicht im Stande ist, dieses zu Hämoglobin umzusetzen.

4. Bestimmung des Eiweisses.

Ausser dem Eisen besteht das Hämoglobin zum grössten Teil aus Eiweiss. Der Eiweissgehalt des Gesammtblutes ist in erster Reihe von demjenigen abhängig, welcher im Hämoglobin enthalten ist, da $^{9}/_{10}$ der organischen Substanz der roten Blutkörperchen aus Hämoglobin besteht. Die Bestimmung des Eiweisses fällt also in gewisser Beziehung

mit der des Hämoglobins zusammen. Anders ist es beim Serum, das keinen Blutfarbstoff besitzt, dessen Eiweissgehalt also von anderen Umständen abhängt. Eine chemische Eiweissbestimmung erfordert mehr Blut, als dem Kranken für klinische Zwecke entnommen werden kann. Ein annäherndes Resultat kann man auf eine ähnliche Weise aus einem Tropfen Blut erlangen, wie Brandberg das Eiweiss im Urin quantitativ bestimmt. Wenn man 1 Teil Eiweiss mit 30000 Teilen Wasser verdünnt und etwas von dieser Lösung mit concentrirter Salpetersäure vorsichtig unterschichtet, dann erhält man nach 2—3 Minuten an der Grenze beider Flüssigkeiten den bekannten weissen Ring der Heller'schen Eiweissprobe. Wenn man nun einen, eine unbekannte Menge Eiweiss enthaltenden, Urin mit bekannten Mengen Wassers so lange verdünnt, bis die weisse Linie bei der Unterschichtungsprobe in 2—3 Minuten auftritt, dann kann man aus der hinzugesetzten Wassermenge den Eiweissgehalt der zu untersuchenden Flüssigkeit berechnen. Giebt z. B. ein Harn nur unverdünnt den Eiweissring, dann enthält er 0,0033 pCt. $= \left(\frac{1 \;.\; 100}{30000}\right)$ Eiweiss; giebt er diesen Ring noch nach einer Verdünnung von 1 : 10 (also als Zehntelharn), dann enthält er 0,033 pCt. Eiweiss. Will man den Eiweissgehalt von Blut nach dieser Methode bestimmen, dann kommt es bei dem grossen Eiweissreichtum desselben vor Allem darauf an, die Verdünnungen, insbesondere die erste des reinen Blutes, so genau wie nur möglich zu machen, weil sich der geringste Fehler in der ersten Verdünnung ausserordentlich multiplicirt. Man geht am besten folgendermaassen vor: Zur Bestimmung der Eiweissmenge des Gesammtblutes wird nach Einstich in die Fingerkuppe mit Hilfe der Capillarpipette, welche dem Blutalkalimeter beigegeben ist, $^1/_{10}$ Capillare — die ganze Capillare, die 0,05 ccm Blut fasst, ist in 10 Teile geteilt — Blut aufgesogen, dann destillirtes Wasser nachgezogen, bis die Marke 5,0 erreicht ist. Man erhält auf diese Weise eine Verdünnung von 1 Teil Blut : 1000 Teilen Wasser (0,005 : 5,0). Würden wir mit dieser Blutverdünnung eine Unterschichtungsprobe machen, dann bekämen wir auf jeden Fall einen kräftigen Ring. Von dieser tausendfachen Blutverdünnung macht man sich nun eine 2-, 3-, 4- etc. tausendfache, indem man nacheinander 1 ccm Blutlösung mit 1, 2, 3 etc. ccm destillirten Wassers verdünnt. Um Zeit zu sparen, kann man auch die eine oder die andere Verdünnung überspringen. Mit jeder der Verdünnungen macht man vorsichtig die Unterschichtungsprobe. Zur bequemeren Berechnung möge folgende Tabelle dienen:

Da bei einer Eiweisslösung von 1 : 30000 der Ring in 2 bis 3 Minuten auftritt, so enthält eine Flüssigkeit, die in 2—3 Minuten

den Ring giebt	0,0033	pCt.	Eiweiss,
bei einer Verdünnung von 1 : 10 (1 Blut + 9 Wasser)	0,033	„	„
„ „ „ „ 1 : 100	0,33	„	„
„ „ „ „ 1 : 1000	3,3	„	„
„ „ „ „ 1 : 2000 (1 ccm Blutlösung + 1 ccm Aq. dest.)	6,7	„	„

bei einer Verdünnung von 1 : 3000 (1 ccm Blutlösung + 2 ccm Aq. dest.)	10,0	pCt. Eiweiss
„ „ „ „ 1 : 4000 (1 ccm Blutlösung + 3 ccm Aq. dest.)	13,3	„ „
„ „ „ „ 1 : 5000 (1 ccm Blutlösung + 4 ccm Aq. dest.)	16,7	„ „
„ „ „ „ 1 : 6000 (1 ccm Blutlösung + 5 ccm Aq. dest.)	20,0	„ „

Normales Blut enthält etwa 20 pCt. Eiweiss; man hat also 1 ccm des tausendfach verdünnten Blutes mit ca. 5 ccm Aq. destill. zu verdünnen, um die Eiweisslinie zu erhalten. Durch Hinzufügen von Bruchteilen von Cubikcentimetern Wassers zu je 1 ccm Blutlösung erhält man die Zwischenzahlen, indem jedem 0,1 ccm Wasser, das hinzugesetzt werden muss, 0,33 pCt. Eiweiss entspricht. Entsteht also z. B. der Ring bei 1 ccm Blutlösung plus 4,5 ccm Wasser, dann enthält das Blut 16,7 + 1,6 = 18,3 pCt. Eiweiss. Wenn diese Methode auch nur approximative Werte giebt, so können doch grössere Abweichungen der Eiweissmenge von der Norm mit Sicherheit erkannt werden.

Um die Eiweissmenge im Serum zu bestimmen, entnimmt man dem Finger einige Blutstropfen, die man in ein enges Reagensglas bringt, und wartet, bis sich das Serum abgeschieden hat. Dieses wird mit Hilfe einer langen Capillare, die man sich über der Flamme aus einem Glasröhrchen hergestellt hat, dem Blutgerinnsel entnommen und ebenso wie das Blut behandelt. Für das Serum werden mit dieser Methode ca. 8 pCt. Eiweiss gefunden. Da von Autoren, die mit anderen Methoden gearbeitet haben, als Eiweissmenge des Gesammtblutes 19 bis 22 pCt. angegeben werden, während das Serum nach Hammarsten 7,6 pCt. Eiweiss enthält, stimmen beide von uns ermittelten Eiweisswerte mit den obigen überein. Pathologische Werte sind für das Eiweiss des Serums angegeben. Danach steigt bei Cholera das Serumeiweiss auf 15,3 pCt., bei Nephritis sinkt es auf 4,4 pCt. In einem Falle von schwerer (perniciöser) Anämie bei einem 10jährigen Kinde (mit 1,1 Million roter Blutkörperchen, 25 pCt. Hämoglobin), den ich zur Untersuchung bekam, war die Eiweissmenge des Gesammtblutes auf 10 pCt. heruntergegangen, woraus bei der relativ stärkeren Verminderung des Hämoglobins auf eine relative Vermehrung des Serumeiweisses geschlossen werden kann.

5. Nachweis von Blut.

Soll man feststellen, ob eine braunrote Masse aus Blut besteht, dann stellt man auf folgende Weise die Teichmann'schen Häminkrystalle her: Etwas von der zu untersuchenden Masse wird trocken auf einen Objectträger gebracht, zusammen mit einer sehr geringen Menge von Kochsalzkörnchen. Nachdem man die Masse mit einem Glasstabe stark zerrieben hat, bringt man ein Deckglas darüber und lässt den Raum unter dem Deckglase mit Eisessig voll laufen. Man erhitzt dann, bis Bläschen entstehen, ersetzt den verdunsteten Eisessig

und sucht nach den braunen nadelförmigen Häminkrystallen. Zu grosser Kochsalzzusatz ist zu vermeiden.

Eine zweite Methode, um Blut nachzuweisen, ist die Guajakprobe. Man löst ein wenig Blut in Wasser, fügt etwa 1 ccm Eisessig hinzu, schüttelt im Reagensglas stark mit ca. 5 ccm Aether, filtrirt, setzt zum Filtrat ca. 1 ccm altes Terpentinöl und ebenso viel alkoholische Guajaklösung hinzu. Es entsteht Blaufärbung durch Oxydation des Guajaks. Eiter giebt die Reaction ohne Zusatz von Terpentinöl, ebenso nach Brandenburg Knochenmark. Unterschied zwischen Menschenblut und Säugetierblut siehe Hämolysine!

c) Die Blutdiagnose.

Hat man eine Blutkrankheit zu diagnosticiren, dann wird man nicht die ganze Reihe von Methoden heranziehen, sondern man wird diejenigen wählen, die am schnellsten einen Einblick in die wichtigsten Blutverhältnisse gewähren. Will man sich davon überzeugen, ob überhaupt eine Blutveränderung vorliegt, dann bestimmt man zuerst das Hämoglobin oder das spec. Gewicht. Ist dieses nicht vermindert, besteht keine schwere Blutkrankheit. Dann geht man zur Zählung der roten (resp. weissen) Blutkörperchen über. Aus dem Hämoglobin, der Zahl der roten und weissen Blutkörperchen kann man bereits eine Reihe oberflächlicher Diagnosen stellen, die jedoch erst durch eine mikroskopische Untersuchung des frischen und des gefärbten Blutes gestützt werden müssen. Eine Blutuntersuchung ohne farbenchemische Behandlung der Blutzellen ist nicht genügend.

Mit Hilfe der allgemeinen Untersuchungsmethoden lassen sich folgende Blutzustände erkennen.

Beispiele.

1. Zahl der Roten 5 Millionen; Hämoglobin 100 pCt.; Weisse 6 bis 10000; = normales Blut.

2. Zahl der Roten fast normal (4—5 Mill.); Hämoglobin 30 pCt.; W 8000; = Chlorose (Oligochromämie): Jedes der der Zahl nach normalen (oder fast normalen) roten Blutkörperchen enthält nur etwa $^1/_3$ (oder etwas mehr) der normalen Hb-Menge. Jedes rote Blutkörperchen ist chlorotisch. (Siehe auch Taf. II, Fig. 2 und pathologisches Blut!)

3. Zahl der R vermindert (2,5 Mill.); Hb 40—50 pCt. ($^1/_2$ des Normalen); W normal; = einfache Anämie (Oligocythämie): Die Zahl der Roten ist vermindert, das Hämoglobin ist zwar im Vergleich zu der Hb-Menge des gesunden Blutes ebenfalls vermindert, im Vergleich zu der (um die Hälfte) verminderten Zahl der Erythrocyten jedoch (fast) normal, sodass jedes Rote seine gewöhnliche Hb-Menge besitzt. — Siehe pathologisches Blut! — Häufig ist es jedoch nicht möglich, chlorotisches Blut von anämischem zu unterscheiden, da alle möglichen Uebergänge vorkommen.

4. Zahl der Roten vermindert (3 Mill.); Hb 35 pCt.; W normal; = Anämie mit Chlorose: Erstens besteht eine Verminderung der Zahl der Roten, zweitens enthält jedes vorhandene Rote eine geringere Menge

Hb als normal, ist also noch chlorotisch. Die Zahl der Roten beträgt $^3/_5$, das Hb aber kaum $^2/_5$ des Normalen. Anämie mit Chlorose findet sich häufig als secundäre Anämie bei Kachexien in Folge von Tuberculose, Carcinom, Lues etc. — Siehe pathologisches Blut! —

5. Zahl der Roten bedeutend vermindert (1 Mill.); Hb 30 pCt.; W normal = perniciöse Anämie (meistenteils). Die Verminderung des Hb ist zwar bedeutend, jedoch ist die Verringerung der Zahl der Roten meistens bedeutender als diejenige des Hb. Es giebt aber auch Fälle von perniciöser Anämie, wo das Hb noch stärker vermindert ist als die Zahl der Roten. — Näheres siehe pathologisches Blut! —

6. Zahl der Roten etwas vermindert ($4^1/_2$ Mill.); Hb in demselben Verhältnis vermindert (also ca. 90 pCt.); W bedeutend vermehrt (vorübergehender Zustand) bis zu 90000 — also bis ca. 50 : 1 —; spec. Gewicht etwas vermindert; = Leucocytose. Die Verminderung der Roten ist die Folge der Verdrängung derselben durch die Leucocyten. Die Grenze 50 : 1 ist willkürlich, denn es giebt auch Leukämien, bei denen die Vermehrung der Leucocyten nicht bedeutender ist als 1 Leucocyt auf 50 Erythrocyten. In diesen Fällen kommt es auf die sonstigen klinischen Erscheinungen an, auch ist hier die Untersuchung des Deckglastrockenpräparates dringend erforderlich.

7. Zahl der Roten etwas vermindert (4 Mill.); Hb etwa in demselben Verhältnis vermindert (80 pCt.); W constant sehr bedeutend vermehrt, als Krankheit sui generis (z. B. 400000) — 10 R : 1 W —; spec. Gewicht etwas vermindert = Leukämie. Bei der principiellen Verschiedenheit der dem Knochenmark entstammenden Zellen von denen, die ihren Ursprung aus den über den ganzen Körper verteilten Lymphknoten der verschiedensten Grösse herleiten, ist die mikroskopische Untersuchung am gefärbten Präparat notwendig.

Capitel III.

Die Morphologie des Blutes.

A. Allgemeine Bluthistologie.

a) Untersuchung des frischen Blutes.

Wenn auch die allgemeineren Untersuchungsmethoden einen Einblick in bestimmte Verhältnisse des Blutes gestatten, so ist doch die mikroskopische Untersuchung der morphologischen Elemente desselben in jedem Falle, wo es sich um eine Blutdiagnose handelt, erforderlich. Da sowohl einige der zu untersuchenden Blutzellen, als auch eine Reihe von Fremdkörpern, die zuweilen im Blute zu finden sind, Bewegungserscheinungen erkennen lassen, so ist jedes Blut, bevor färberische oder

sonstige chemische Eingriffe mit demselben vorgenommen werden, zuerst frisch, ohne jeden Zusatz, wenn möglich auf erwärmtem Objecttisch, zu untersuchen. Ein frisches Blutpräparat fertigt man in folgender Weise an: Ein ungebrauchtes Deckglas, welches mit absolutem Alkohol gereinigt und durch die Flamme des Bunsenbrenners gezogen ist, wird vermittelst einer Pincette an den eben herausquellenden, kleinen Blutstropfen gebracht und schnell auf den Objectträger gelegt — natürlich der Blutstropfen nach unten —, ohne dass man mit den Fingern das Präparat berührt. Dann wird schnell bei enger Blende mit Oelimmersion beobachtet. Im normalen Blute sieht man dann:

1. Die roten Blutkörperchen, als gelbliche, runde Scheiben mit einer verdünnten Stelle in der Mitte (Delle), geldrollenartig auf einander liegend, von gleicher Grösse — ca. 7,5 μ im Durchmesser —, die beim Durcheinanderschwimmen ihre Form bis zu einem gewissen Grade verändern können. Es ist notwendig, sich den gelben Farbenton normaler Blutkörperchen durch häufiges Untersuchen einzuprägen, damit man im Stande ist, chlorotische Erythrocyten an ihrem helleren Gelb zu erkennen.

2. Die Leukocyten in den von den roten Blutkörperchen gelassenen Zwischenräumen. Im normalen, ungefärbten Blute kann man drei Formen von Leukocyten unterscheiden: a) solche, die grösser als rote Blutkörperchen sind — ca. 10 μ — mit feinen Körnchen im Protoplasma, welch' letzteres amoeboide Bewegungen zeigt. (Auf Zusatz von verdünnter — 0,5 proc. — Essigsäure werden mehrere Kerne deutlich, während das reichlich vorhandene Protoplasma aufquillt und undeutlich wird.) b) Leukocyten, von der Grösse der vorigen, jedoch zuweilen etwas grösser, mit gröberen, glänzenden Körnchen und reichlich ausgebildetem Protoplasma. Auch diese grobgranulirten Zellen sind mehrkernig und haben amoeboide Bewegungen, die jedoch oft nicht so lebhaft ist, wie die der feingranulirten Zellen. c) Leukocyten von der Grösse der roten Blutkörperchen, oder etwas kleiner, ohne Granulation in dem sehr spärlich entwickelten Protoplasma und mit einem kreisrunden Kern, der fast die ganze Zelle ausfüllt. Diese (Lymphocyten) haben keine amoeboide Bewegung, doch behauptet neuerdings Hirschfeld, auch bei ihnen schwache Bewegung beobachtet zu haben.

3. Die Blutplättchen bilden Häufchen von teils viereckigen, teils rundlichen, flachen Gebilden, die nicht den dritten Teil des Durchmessers eines Erythrocyten erreichen. Die Blutplättchenhaufen, deren Existenz in den Gefässen des lebenden Körpers nachgewiesen ist, finden sich im Präparat, lange bevor etwas von Gerinnung zu erkennen ist. Wenn sich bei der Gerinnung des Blutes Fibrinfäden im Präparate bilden, nehmen diese häufig von den Blutplättchen ihren Ausgang, so dass diese meistens in den Knotenpunkten der Fibrinfäden liegen.

Ein grosser Teil der im gefärbten Trockenpräparat zu studierenden pathologischen Veränderungen der roten und weissen Blutkörperchen ist auch im frischen Blute zu erkennen. Dahin gehören, soweit die Roten in Betracht kommen: 1. die Poikilocyten, 2. die Mikrocyten, 3. die

Makrocyten, 4. eine erhebliche Verminderung der Erythrocytenzahl, 5. die Chlorose derselben, 6. hin und wieder kernhaltige Rote. Bei den Weissen kann man schon im frischen Präparate: 1. das Vorhandensein grosser (einkerniger) Zellen, 2. eine erhebliche Vermehrung erkennen. Trotzdem kann die Untersuchung von gefärbten Präparaten nicht durch diejenige des frischen Blutes ersetzt werden, am allerwenigsten, wenn es sich um kernhaltige Rote verschiedener Form, Grösse und Färbbarkeit, sowie um pathologische Leukocyten handelt; von Bakterien gar nicht zu sprechen.

b) Das Deckglastrockenpräparat.

1. Das Anfertigen. Ein vorher gereinigtes, dünnes (0,08 bis 0,1 mm Dicke) Deckgläschen wird mit einer Seite in die Ehrlich'sche Blutpincette gespannt, ein anderes Deckgläschen derselben Dicke wird mit einer leichtfedrigen Pincette gefasst und mit seiner Mitte an das hervorquellende, kleine Blutströpfchen gebracht. Dieses letztere Deckgläschen wird schnell mit dem Blutstropfen nach unten auf das eingespannte gelegt — wodurch sich das Blut in capillarer Schicht zwischen beiden ausbreitet —, dann zieht man, ohne zu kippen, das obere Deckgläschen von dem unteren dadurch ab, dass man das obere mit Daumen und Zeigefinger der rechten Hand an den Rändern fasst. Nach dem Auseinanderziehen legt man die Deckgläschen mit der Blutschicht nach oben auf den Tisch. Man kann das Blut auch dadurch in capillarer Schicht zwischen zwei Deckgläschen bringen, dass man die Gläschen, durch eine Pincette zusammengehalten, mit ihren übereinanderliegenden Rändern an den blutenden Finger bringt. Ist das Blut eingelaufen, zieht man auch hier die Deckgläschen von einander. Je schneller die Schicht trocknet, um so brauchbarer ist das Präparat. Diejenigen Stellen im Präparat, wo die Blutschicht so dünn und gleichmässig verteilt ist, dass beim Hinaufsehen unter einem spitzen Winkel die Spectralfarben (Gitterspectrum) zu erkennen sind, sind die besten. Da bei dem Auseinanderziehen beider Deckgläschen auf die in dem incompressibeln Plasma schwimmenden Blutkörperchen keinerlei Druck ausgeübt werden kann, ist bei sonst geschickter Anfertigung der Präparate von einem Zerreissen der Blutkörperchen keine Rede.

2. Das Fixieren. Das lufttrockene Präparat muss fixiert werden, weil sonst das Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen durch die in Anwendung kommenden wässrigen Farbgemische aufgelöst werden würde. Die Fixation kann durch Flüssigkeiten, wie Alkohol absolutus, Alkohol-Aether, Formol, Sublimat etc., sowie durch Hitze geschehen. In Alkohol oder Alkohol-Aether (ana) liegen die Deckgläschen 1 Stunde (besser länger, bis 24 Stunden), dann lässt man sie trocknen, ohne vorher mit Wasser abzuspülen, und färbt. Formol (40proc. Formaldehyd) wird mit 100 Teilen Alkohol absol. gemischt; es fixiert die Präparate in einigen Minuten. Sublimat, in concentrirter wässeriger Lösung, eignet sich mehr zum Fixieren von Geweben, die zum Studium des Blutes geschnitten werden sollen.

Die Trockenfixierung nach Ehrlich, welche für Blutuntersuchungen alle flüssigen Fixierungsmittel übertrifft, wird in folgender Weise vorgenommen: Eine Kupferplatte von ca. 30 cm Länge, 10 cm Breite und 3—4 mm Dicke wird an einem Ende durch eine kleine Flamme längere Zeit erhitzt, bis die Temperatur auf der Platte constant geworden ist. Dabei ist selbstverständlich diejenige Seite der Platte, die sich über der Flamme befindet, die heisseste, die entgegengesetzte die am wenigsten warme. Bringt man auf diese Platte einen Tropfen Wasser, dann verdampft derselbe an dem heissen Ende unter Aufzischen, während er an dem anderen allmählich verdunstet. Zwischen beiden Enden der Platte findet sich eine Region, auf der der Wassertropfen beim Auffallen aufkocht. Hier ist die Temperatur des siedenden Wassers, also 100° C. Hat man etwa 4 Deckgläser, auf denen Blut fixiert werden soll, so legt man sie hinter einander auf die Platte, indem das erste da zu liegen kommt, wo die Temperatur 100° beträgt, das spätere nach der heisseren Seite daneben, eins in Berührung mit dem anderen. Die Erhitzung dauert am besten 2 Stunden. Auf diese Weise erhält man mit Sicherheit mindestens 2 Präparate (zuweilen alle 4), die richtig fixiert, bei der dann folgenden Färbung gute Bilder geben. Unter Umständen — confer. Seite 36 — thut man gut, die Präparate stärker zu erhitzen. Das geschieht in der Weise, dass man eine etwas grössere Flamme unter der Kupferplatte brennen lässt, und nach dem Constantbleiben der Temperatur ausser der Wasser-Siedetemperatur noch diejenige Stelle auf der Platte bestimmt, wo ein darauf fallender Tropfen Xylol siedet. Hier ist die Temperatur 139° C. Man legt nun die Präparate von dem Punkt der Xylol-Siedetemperatur nach der kälteren Seite hintereinander, wo sie eine halbe Stunde liegen bleiben. Die Fixierung geschieht auf diese Weise bei einer Temperatur von ca. 130—139°. Cabot giebt an, dass man 5 Minuten bei 150° C. (Siedetemperatur des Terpentinöls) fixieren soll. Nach meinen Erfahrungen ist das etwas längere Fixieren bei niederer Temperatur vorzuziehen. Man muss eine Kupferplatte und keine Eisenplatte verwenden, weil das Kupfer ein bedeutend besserer Wärmeleiter als Eisen ist. In Folge dessen ist die Temperaturdifferenz auf der Kupferplatte von Centimeter zu Centimeter keine bedeutende und die darauf gelegten Deckgläschen werden gleichmässig erhitzt. Das Erhitzungsoptimum ist bei dem Blute verschiedener Krankheiten, insbesondere bei dem verschiedener Tiere und Tierklassen ein verschiedenes. Neuerdings hat Ehrlich angegeben, dass eine Fixierung während $\frac{1}{2}$—2 Minuten bei 110° hinreichend sei, ferner empfiehlt er den Victor Meyer'schen Kupferkessel, der durch siedendes Toluol bei 110° constant gehalten werden kann. Die längere Haltbarkeit der gefärbten Präparate bei höherer Fixierungstemperatur, sowie die Möglichkeit, zwei Modificationen des Hämoglobins (siehe Polychromasie!) durch die höhere Temperatur unterscheiden zu können, ist der Grund, dass wir die Ehrlich'sche Kupferplatte vorziehen. Für eine Schnelldiagnose genügt es, das lufttrockene Präparat mit der Pincette Bruchteile von Secunden einige Mal in die Bunsenflamme oder über der Lampe zu halten, so lange, bis

der gelbrote Farbenton des Präparates in einen braungelben übergeht. Zieht man, wie bei Bakterienpräparaten, das Blutpräparat durch die Flamme, dann werden meist nur die Ränder gut fixiert, zieht man das Präparat so oft durch die Flamme hindurch, dass das Blut in der Mitte des Deckglases genügend erhitzt ist, dann sind die Ränder meist schon verbrannt. Am besten senkt man das Präparat ganz kurze Zeit von der Spitze der Flamme in diese hinein und zieht es schnell wieder heraus.

3. Das Färben. Das fixierte Deckglastrockenpräparat wird gefärbt. Die Farben für das Blut sind seit Ehrlich's bahnbrechenden Untersuchungen fast ausschliesslich Anilinfarbstoffe. Bei der ausserordentlichen Wichtigkeit, welche die Anilinfarbstoffe für die Histologie, speciell für die Bluthistologie erlangt haben, erscheint es angebracht, dass wir uns an dieser Stelle etwas eingehender mit ihnen beschäftigen, um so mehr, als es gerade die Chemie der Farbstoffe ist, die zur Erklärung der in den letzten Jahren an dem Blutserum — siehe Capitel VII! — gemachten Beobachtungen herangezogen worden ist.

Die Anilinfarbstoffe

werden aus dem Theer hergestellt, der bei der Bereitung des Leuchtgases aus Kohle gewonnen wird. Der Theer wird der trockenen Destillation unterworfen und die dabei entweichenden Dämpfe in geeigneten Vorlagen getrennt und condensirt. Auf diese Weise entstehen drei Anfangsproducte, die der aromatischen Reihe angehören, das Benzol (C_6H_6), das Naphtalin ($C_{10}H_8$) und das Anthracen ($C_{14}H_{10}$), die sich in den Destillaten von verschiedener Temperatur befinden. Diese Zwischenproducte der Anilinfarben werden mit verschiedenen chemischen Reagentien behandelt, wodurch tausende neuer Farbkörper resultieren. Das Verdienst, die Chemie der Farbstoffe dem Verständnis näher gebracht zu haben, gebührt besonders O. N. Witt, der eine Theorie über das Wesen der Farbstoffe aufgestellt hat, welche nicht nur die schon vorhandenen Farben in ihrem Zusammenhange erklärt, sondern auch die Möglichkeit gegeben hat, neue Farbstoffe herzustellen, deren Charakter aus ihren Componenten bestimmt werden kann. Im Folgenden soll das für das Verständnis der Anilinfarbstoffe Wichtigste zusammengestellt werden, wobei ich besonders Nietzki (Chemie der organischen Farbstoffe) folge. Für eingehendere Farbstudien ist der Grundriss der Farbenchemie von Pappenheim zu empfehlen.

Wenn man die chemische Structur derjenigen Körper betrachtet, die als Farbstoffe dienen, dann fällt zunächst auf, dass sie sämmtlich der aromatischen Reihe angehören, also den Benzolkern (C_6H_6) führen. Kohlenstoffarme Verbindungen, Körper der sogenannten Fettreihe, finden sich nicht unter den Farbstoffen. Wenn ein Benzolderivat im Stande sein soll, einen anderen Körper, sei es ein technisches Gewebe oder eine histologische Zelle zu färben, dann muss es selbst ein gefärbter Körper sein. Gefärbt kann es nur dadurch werden, dass es in seinem Molekül eine derjenigen Atomgruppen besitzt, die man nach Witt „Chromophor" nennt. Ein aromatischer Körper, der in seinem

Molekül ein Chromophor enthält, wird als „Chromogen" bezeichnet. Ein solches Chromogen ist z. B. das Azobenzol $C_6H_5—N = N—C_6H_5$. Hier sind zwei Benzolkerne durch das Radical —N = N—, welches als Azogruppe bezeichnet wird, verbunden. Diese Azogruppe ist das Chromophor. Das Azobenzol ist zwar stark gefärbt, aber nicht im Stande, andere Körper anzufärben; es ist noch kein Farbstoff. Ein solcher wird es erst dadurch, dass für ein H eine salzbildende Gruppe, wie die Amidogruppe (NH_2) eintritt. Das Amidoazobenzol $C_6H_5—N = N—C_6H_4 . NH_2$ ist ein Farbstoff. Der Eintritt der basischen Amidogruppe in das Chromogen hat aus diesem einen basischen Farbstoff gemacht. Dieser ist vermittelst des Radicals NH_2 im Stande, mit anderen Körpern, die ebenfalls eine salzbildende Gruppe besitzen und zu der das NH_2 eine Affinität hat, eine chemische Verbindung einzugehen. Man nennt die NH_2-Gruppe, welche das indifferente Chromogen zu einem Farbstoff gemacht hat, ein Auxochrom. Das Radical NH_2 ist ein basisches Auxochrom, es giebt aber auch ein saures Auxochrom, das ist die Hydroxylgruppe OH, welche dem Chromogen einen sauren Charakter verleihen kann. Doch kommt es dabei auch auf den chemischen Charakter des Chromophors an. Also auch das Oxyazobenzol $C_6H_5—N = N—C_6H_4 . OH$ ist ein Farbstoff. Ausser den beiden Auxochromen NH_2 und OH, die aus dem mehr oder weniger indifferenten Chromogen einen basischen oder sauren Farbstoff machen, giebt es noch andere salzbildende Gruppen — u. z. die Nitrogruppe (NO_2), die Carboxylgruppe (COOH) und die Sulfogruppe (HSO_3) —, welche einerseits durch ihren Besitz an O dem Chromogen einen sauren Charakter verleihen, andererseits den Farbstoff in den Stand setzen, mit geeigneten Körpern in chemische Verbindung zu treten. Die einfachsten Farbstoffe sind solche, welche in ihrem Molekül ausser (1) den aromatischen Benzolkernen, (2) dem Chromophor und (3) dem Auxochrom nur wenige, sonstige salzbildende Radicale enthalten. Je grösser die Zahl der Benzolkerne ist, die zum Molekül gehören — besonders wenn das Benzol zum Teil durch die höheren Homologen desselben, Naphtalin und Anthracen, ersetzt ist — und je grösser die Menge der am Chromophor ausser dem Auxochrom hängenden, salzbildenden Radicale ist, um so complicirter ist das Farbstoffmolekül. Da die Chromophore nicht immer, wie bei den Azokörpern, N zu enthalten brauchen, sondern auch Sauerstoff und verwandte Atome enthalten können, die dem Farbstoffmolekül nicht basische, sondern saure Eigenschaften verleihen — z. B. ist die Chinongruppe $\left(\begin{matrix}—CO—\\—CO—\end{matrix}\right)$, welche die Oxychinonfarbstoffe besitzen, ein stark saures Chromophor —, so ist derjenige Farbstoff am stärksten basisch oder die stärkste Farbbase, der ausser einem stark basischen Chromophor noch möglichst viel basische (alsoN-haltige) salzbildende Radicale im Molekül enthält, derjenige Farbkörper die stärkste Farbsäure, welcher neben einem sauren Chromophor die meisten sauren (also O-haltigen), salzbildenden Radicale besitzt. Da nun die meisten Farbstoffe in ihrem Molekül neben basischen resp. sauren Chromophoren teils basische, teils saure salzbildende Radicale enthalten,

so ist ein Farbstoffmolekül mehr oder weniger basisch oder sauer, je nachdem die salzbildenden Gruppen das basische resp. saure Chromophor in ihrer Gesammtheit verstärken oder abschwächen. In einigen Farbstoffen ist das Molekül noch dadurch vergrössert, dass einige Wasserstoffatome, sei es im Chromophor, sei es in den salzbildenden Radicalen, durch „indifferente Radicale" u. z. Alcoholradicale (CH_3 oder C_2H_5) resp. Phenole (C_6H_5) ersetzt sind. Je complicirter das Farbstoffmolekül ist, um so dunkler wird seine Nuance, sodass die am einfachsten zusammengesetzten Farbstoffmoleküle mehr gelb, diejenigen mit grösserem und grösstem Molekül grün, rot, blau, violett werden. So farbenprächtig ein grosser Teil der Anilinfarbstoffe ist, so können sie doch zum grossen Teil in ungefärbte Körper umgewandelt werden. Dies geschieht durch nascierenden Wasserstoff. Durch Reduction geht ein grosser Teil der Farbstoffe in solche als Leukokörper bezeichnete Substanzen über, die sich durch Oxydation wieder in den Farbstoff zurückführen lassen. So wird das Methylenblau durch Reduction wasserklar. Die salzbildenden Radicale, welche den Contact mit den zu färbenden Körpern herstellen, nennt man die „haptophoren Seitenketten". Diese müssen, je nachdem sie basisch oder sauer sind, an dem zu färbenden Körper ähnliche saure oder basische Seitenketten antreffen, damit sie sich mit ihnen zu einem Salz vereinigen können. Färbt man z. B. Seide, welche sich hinsichtlich ihrer färberischen Affinität wie eine Säure verhält, mit basischen Farbstoffen, dann „verankern" sich die haptophoren Seitenketten der Seide mit den entsprechenden des Farbstoffes und die Farbbase geht mit der Seide eine gefärbte Verbindung ein.

Aehnlich, jedoch complicirter als bei den technischen Geweben, sind die Verhältnisse bei der Färbung der Körperzellen. Der Kern hat eine andere chemische Zusammensetzung als das Protoplasma. Bringt man Zellen, etwa weisse Blutkörperchen, mit einem basischen Farbstoff zusammen, so färbt sich besonders der Kern, da dessen Nucleinsäure starke Affinität zu den basischen Farbstoffen hat. Das Protoplasma verbindet sich mehr mit sauren Farbstoffen, doch lassen sich auch Kerne mit sauren Farbstoffen färben. Dies geschieht jedoch nicht direct. Das beste Kernfärbemittel ist das schwachsaure Hämatoxylin, ein Pflanzenfarbstoff. Bringt man Zellkerne mit einer Hämatoxylinlösung zusammen, dann bleiben sie ungefärbt. Erst wenn man das Hämatoxylin mit Alaun behandelt hat, nehmen die Kerne Farbe an: Das basische Alaun verbindet sich mit den sauren Affinitäten des Kerns, der nun vom Hämatoxylin angefärbt werden kann. Stoffe, welche die Färbung eines Körpers mit einem Farbstoff vermitteln, der zu demselben keine oder nur schwache Affinitäten besitzt, nennt man Beizen. Die Baumwolle z. B. färbt sich nicht mit basischen Farbstoffen, sie hat jedoch Affinität zu der Gerbsäure. Taucht man Baumwolle in eine Tanninlösung und bringt sie dann in die Lösung eines basischen Farbstoffes, dann färbt sie sich intensiv und echt: Die für basische Farbstoffe indifferente Baumwolle wird durch die Gerbsäure, mit der sie verankert ist und deren saure Affinitäten noch nicht ge-

sättigt sind, an den basischen Farbstoff gebunden. Die Beizen bilden mit dem Farbstoff auf dem zu färbenden Körper Lacke, die sehr farbecht sind. Eine directe Färbung eines Körpers mit einem Farbstoff nennt man eine substantive Färbung, z. B. Färbung des Kerns durch den basischen Farbstoff Methylgrün. Findet die Färbung durch Vermittelung einer Beize statt, so nennt man sie adjectiv, z. B. Färbung des (basophilen) Kerns mit dem (sauren) Hämatoxylin durch Vermittelung des Alauns. Da einerseits die Kerne nicht ausschliesslich basophil sind, sondern auch saure Affinitäten besitzen, da andererseits das Protoplasma neben den vorherrschenden sauren auch basische Affinitäten besitzt, färben sich bei Anwendung nur eines basischen Farbstoffes sowohl die Kerne als auch — jedoch schwächer — das Protoplasma. Wendet man gleich nach der Färbung, oder auch zu gleicher Zeit, Entfärbungsmittel an, wie Wasser, Alkohol, Säuren u. s. w., dann werden zuerst diejenigen Körper entfärbt, die zu dem betreffenden Farbstoff die geringste Affinität besitzen. Färbt man nach einander mit zwei Farbstoffen verschieden chemischen Verhaltens, dann färbt der erste Farbstoff gewöhnlich die ganze Zelle, der zweite verdrängt jedoch den ersten aus denjenigen Zellteilen, zu denen der zweite eine grössere Affinität besitzt. Stellt man sich ein Farbgemisch her, das saure und basische Farbstoffe zu gleicher Zeit besitzt, dann findet bei der Färbung eine Auswahl der Farben durch die zu färbenden Zellteile in der Weise statt, dass die sauren, also basophilen Zellbestandteile (Kern) den basischen Anteil des Farbgemisches, die acidophilen Zellteile, wie das Protoplasma, die sauren Farbstoffe an sich reissen. Waren die sauren und basischen Farbstoffe so abgemessen, dass ein (fast) neutraler Farbstoff dabei entsteht, dann färben sich auch Zellelemente, die eine Affinität zu neutralen Farbstoffen haben. Man ist also im Stande, durch Verwendung von Farben und Farbgemischen, deren chemische Eigenschaften bekannt sind, die zum Teil noch unbekannten mikrochemischen Eigenschaften der verschiedenen Körperzellen aufzudecken.

Auf dem Gebiete der Blutforschung sind dadurch bahnbrechende Erfolge von Ehrlich errungen worden, dass er die chemischen Affinitäten der in den weissen Blutkörperchen vorhandenen Granulationen mit Hilfe der Farbchemie aufgeklärt hat. Seitdem ist die Mikrochemie auch auf andere Körperzellen, freilich mit noch geringem Erfolg, ausgedehnt worden. Trotz der grossen Menge der in ihrer Zusammensetzung bekannten Farbkörper ist die Zahl der für histologische Zwecke verwendeten Farbstoffe gering, noch weniger zahlreich sind die für die Blutfärbung bisher angewendeten Farben. Die gebräuchlichsten basischen Farbstoffe sind das Fuchsin, Methylviolett, Gentianaviolett, Methylgrün, Thionin, Methylenblau, Vesuvin, Saffranin und die beiden natürlichen Farbstoffe Hämatoxylin und Carmin, die nur mit Hilfe von Beizen (Alaun resp. Borax, Lithium etc.) basische Affinitäten besitzen. Die gewöhnlichsten sauren Farbstoffe sind das Eosin, das Orange und das Säurefuchsin (Sulfosäure des Fuchsins). Zu beachten ist ferner, dass weder die sauren noch die basischen Farbstoffe als Farbsäuren oder

Farbbasen in den Handel kommen, sondern als Salze u. z. die sauren Farbstoffe meist als Natronsalze — also z. B. das Säurefuchsin als sulfosaures Natronsalz (des Rosanilins) —, die basischen Farbstoffe meist als salzsaure Salze — z. B. Fuchsin als salzsaures Rosanilin (Rosanilin heisst die Farbbase des Fuchsins) —.

Die bisher im Blute aufgefundenenen färbbaren Elemente lassen sich mit wenigen Farbstoffen darstellen, was für die Diagnostik der Blutkrankheiten von grossem Wert ist. In erster Linie werden das Methylenblau, das Alaunhämatoxylin, das Eosin und die im Ehrlichschen Triacid vereinigten Farbstoffe benutzt. Da mit diesem letzteren der grösste Teil der für die Untersuchung des Blutes wichtigen, färbbaren Zellbestandteile dargestellt werden kann, ist es notwendig, bei jeder Blutuntersuchung mindestens ein Präparat mit diesem Farbengemisch, das käuflich ist, zu färben. Das Triacid enthält drei Farbstoffe, zwei saure, das Orange G und das Säurefuchsin, und einen basischen, das Methylgrün. Dieses letztere besitzt drei basische salzbildende Seitenketten (von der Form $N(CH_3)_2$), welche durch die sauren Farbstoffe abgesättigt sind — daher der Name —, sodass ein neutraler Farbstoff entstanden ist. Dieser ist in Wasser unlöslich, wird jedoch in einem Ueberschuss der sauren Farbstoffe gelöst. Aus diesem Grunde werden die basophilen Zellbestandteile schlechter gefärbt als die oxyphilen. Mit Triacid färben sich die Präparate am besten, wenn sie in der Hitze fixirt sind. Das $1/2$ Stunde auf der Kupferplatte bei ca. 135° erhitzte Deckglas wird, nachdem es abgekühlt ist, 2—5 Minuten mit Triacid bedeckt. Dann wird schnell mit Wasser abgespült (5 bis 10 Secunden unter dem Wasserstrahl) und dieses durch Abblasen oder Auflegen auf Filtrirpapier entfernt. Untersucht wird nicht in Wasser, sondern in Cedernöl oder Canadabalsam. Triacid färbt die Erythrocyten orange bis rot, die Kerne grünblau bis schwarzblau, die neutrophile Granulation violett, die eosinophile Granulation meist rot (doch zuweilen ebenfalls violett), das Protoplasma der Lymphocyten rosa. Da das im Triacid als Kernfarbstoff dienende Methylgrün zwar starke Affinität zu dem basophilen Kern, aber keine Verwandtschaft zu anderen, im Protoplasma einiger Leucocyten vorhandenen basophilen Körpern besitzt, ist die Färbung der Blutpräparate noch mit einem anderen basischen Farbstoff, z. B. mit dem sehr brauchbaren Methylenblau notwendig. Als saure Gegenfarbe wird meistens das Eosin verwendet. In dem Bestreben, aus Eosin und Methylenblau ein Farbengemisch herzustellen, wurden von einer Reihe von Autoren, wie Michaelis, Rosin u. A.*) Eosin-Methylenblaulösungen meist mit Hilfe von Zusatz-

---

*) Rosin hat aus Eosin und Methylenblau ein krystallisirtes Product hergestellt, welches sich in wässrigem Methylenblau löst. Michaelis fixiert $1/4$—1 Stunde in Alkohol absolut. oder $1/2$—1 Stunde bei 115°. Er bedient sich zweier Lösungen zur Färbung: a) 1 proc. wässrige Methylenblaulösung (zinkfrei) 25,0, Alkohol absol. 25,0; b) 1 proc. wässrige Lösung von Eosin 12,0, Aceton 28,0. Man bringt je 1 ccm beider Lösungen zusammen und färbt 5—60 Secunden, bis das Präparat nach Absaugen der Farbe rot erscheint. Dann Wasser, trocknen etc.

flüssigkeiten (wie Methylal, Aceton, Alkohol, Kalilauge, Essigsäure, Glycerin) hergestellt, die nicht nur die Kerne, die acido- und neutrophilen Körper im Protoplasma der Leucocyten, sondern auch die basophilen Protoplasmabestandteile derselben zu färben im Stande sind. Von diesen ist eine der gebräuchlichsten die von Czenzinsky, die aus Methylenblau (gesättigt, wässerige Lösung) 40,0, Eosin ($^1/_2$ proc. Lösung in 70 proc. Alkohol) 20,0, Glycerin, Aq. destill. ana 20,0 besteht. Ein in der Hitze oder in absolutem Alkohol fixirtes Deckglastrockenpräparat wird entweder 24 Stunden im Brutschrank bei 37° C., oder über der Flamme bis zum Aufsteigen der ersten Dämpfe, einige Secunden mit dem Czenzinsky'schen Eosin-Methylenblaugemisch erwärmt, mit Wasser abgespült und in Wasser oder in Canadabalsam untersucht. Es färben sich die Erythrocyten und eosinophilen Granula rot, die chromatische Substanz der Kerne blau, ebenso sowohl die Mastzellengranulation (diese etwas metachromatisch violett) als auch das Protoplasma der Lymphocyten. Blau färben sich ferner die Blutparasiten und Bacterien, sowie schwachblau die Blutplättchen. Die neutrophile Granulation bleibt ungefärbt. Speciell für die Färbung der Malariaplasmodien ist neuerdings von Romanowsky-Ziemann ein besonders zu empfehlendes, jedoch jedesmal frisch zu bereitendes Eosin-Methylenblau angegeben worden. Für eine Schnelldiagnose eignet sich ferner das vom Verfasser angegebene Verfahren, nach einander mit Eosin und dann mit Methylenblau zu färben: Das lufttrockene Deckglastrockenpräparat wird (entweder in Alkohol absolut. $^1/_2$ Stunde oder) einigemal in die Flamme oder über die Lampe gebracht, bis es anfängt, bräunlich-gelb zu werden. Dann wird 5 Minuten mit Eosin (1 g Eosin, 90 ccm Aq. destillata, Alkohol ad 100,0) kalt gefärbt, mit Wasser abgewaschen und mit Methylenblau (concentr. wässerige Lösung) $^1/_2$ Minute nachgefärbt. Abwaschen mit Wasser, untersuchen in Wasser oder Canada, mit Oelimmersion. Bei diesem Nacheinanderfärben geht die Färbung mehr nach physikalischen Gesetzen vor sich, indem das zuerst verwendete Eosin durch das darauf folgende Methylenblau, je nach der Zeit der Einwirkung des letzteren, mehr oder weniger verdrängt wird. Diese successive Färbung*), durch welche sowohl die acidophilen, als auch die neutro- und basophilen Elemente des Blutes gefärbt werden, eignet sich besonders für Untersuchung von Blut und Eiter im Auswurf, Urin u. dergl. Endlich ist noch das Hämatoxylin-Eosin zu erwähnen, welches man namentlich für das Studium der Kerne (Karyokinese u. s. w.) anwendet. Färbung mit dem Ehrlich'schen Hämatoxylin-Eosin 24 Stunden lang (Farbstoff am besten fertig bezogen), abspülen, abblasen, trocknen, Canada. Meist giebt diese Färbung keine besseren Aufschlüsse als Methylenblau-Eosin. Es sind für specielle Zwecke noch andere Färbungsmethoden angegeben worden (wie die Glycogenreaction der Leucocyten, die Darstellung der Alkalescenz des

---

*) Wermel, der ebenfalls nach einander färbt, setzt sowohl zum Eosin als auch zum Methylenblau Formalin hinzu, so dass er zu gleicher Zeit fixiert und färbt.

Lymphocytenprotoplasmas u. s. w.), doch ist für die Blutdiagnostik noch wenig damit erreicht worden. Triacid und Eosin-Methylenblau sind bisher für die Blutfärbung die wichtigsten Farbstoffe.

B. Die Zellen des Blutes.

Das normale Blut des Erwachsenen zeigt insofern ein sehr gleichmässiges Aussehen, als in ihm nur eine Form roter Blutkörperchen und drei Formen weisser in beinahe stets gleichem Verhältnis angetroffen werden. In abnormen Blutzuständen jedoch finden sich mannigfaltige Zellformen, die für die Diagnose pathologischer Blutveränderungen wichtig sein können. Es empfiehlt sich, die roten und die weissen Blutkörperchen getrennt abzuhandeln.

a) Die roten (hämoglobinhaltigen) Blutkörperchen.

Als rote Blutkörperchen bezeichnet man Zellen, welche in ihrem Protoplasma Hämoglobin enthalten. Derartige Zellen haben im frischen Präparat ein gelbliches Aussehen. Je nach dem Reichtum oder der Armut an Hämoglobin ist die Farbe der Zellen gelb bis blassgelb. Eine specifische mikrochemische Reaction auf Hämoglobin giebt es bisher nicht. Dieses hat jedoch eine starke Affinität zu sauren Farbstoffen. So lange man es mit Blut zu thun hat, welches nur kernlose rote Blutkörperchen besitzt, werden diese an ihrer Form, ihrem Hämoglobinreichtum, ihrer Oxyphilie, sowie an dem Fehlen eines Kerns erkannt. Besitzt das Blut jedoch, wie es in pathologischen Zuständen häufig, beim Embryo stets der Fall ist, kernhaltige rote Blutkörperchen, dann werden diese den Lymphocyten zuweilen so ähnlich — namentlich wenn sie ihr Hämoglobin verändern —, dass beide Zellformen dann schwer von einander zu unterscheiden sind.

Die normalen roten Blutkörperchen nehmen, wenn sie bei ca. 135° C. auf der Kupferplatte fixiert und mit Triacid gefärbt sind, einen Orange-Farbenton an. Hat man die Fixierung bei einer niederen Temperatur vorgenommen, werden die Zellen etwas mehr rot. Es giebt jedoch Blutkörperchen, die selbst bei Erhitzung auf ca. 135° C. und Färbung mit Triacid mehr roth als orange erscheinen, so dass man in geeigneten Fällen zwei Arten von roten Blutkörperchen im Präparat erkennt, von denen die ersteren ein mit Orange, die anderen ein mit Fuchsin gefärbtes Hämoglobin besitzen. Alle roten Blutkörperchen des Gesunden färben sich — bei richtiger Fixierung — mit Orange, sie sind orangeophil oder orthochromatisch. Bei Färbung mit Eosin-Methylenblau ist ihr Protoplasma rot gefärbt, im frischen Präparat zeigen sie einen stark gelben Farbenton. Die zweite Art roter Blutkörperchen nimmt aus dem Triacid mehr das Fuchsin an, mit Eosin-Methylenblau färben sie sich violett, im frischen Präparat zeigen sie ein mehr mattgelbes Hämoglobin. Diese zweite Art Erythrocyten ist fuchsinophil oder polychromatisch; sie findet sich nie im normalen Blute des Gesunden, jedoch häufig 1. im anämischen Blute, namentlich aber 2. im embryonalen Herzblut, ganz besonders zahlreich 3. im Leberblut

junger Embryonen, auch 4. im postembryonalen Knochenmark. Bei der grossen Wichtigkeit, welche der Frage der Veränderlichkeit des Hämoglobins zukommt, erscheint es geboten, auf diese von Ehrlich als „anämische Degeneration“ bezeichnete Färbeerscheinung der zweiten Erythrocytenart etwas näher einzugehen.

Ehrlich fasst die Polychromatophilie der roten Blutkörperchen als ein allmähliches Absterben derselben auf und meint, dass gerade die älteren Zellen davon betroffen werden. Gabritschewski, Askanazy und Andere bekämpfen diese Anschauung, indem sie behaupten, die polychromatischen Blutkörperchen seien nicht absterbende, sondern junge Zellen, da man unter den kernhaltigen roten Blutkörperchen, die als die Vorstufen der normalen Erythrocyten angesehen werden, vielfach Polychromasie findet. Diese Frage lässt sich am ehesten durch systematische Untersuchung des embryonalen Blutes entscheiden. Nach meiner Erfahrung giebt es sehr wohl eine Auffassung der Polychromasie, welche die Erklärung Ehrlich's mit den Beobachtungen der anderen Autoren in Einklang bringen lässt. Die Gründe, aus denen Ehrlich die Polychromasie als Degenerationserscheinung auffasst, sind: 1. die Zerklüftung der Begrenzung dieser Zellen, 2. die Zunahme der polychromatischen Zellen im Tierexperiment bei erheblicher Inanition, 3. das schnelle Auftreten derselben bei acuten Blutverlusten, 4. sind die normalen Regenerationsformen frei von Polychromasie, 5. Fehlen derselben bei Tieren. Nach meinen Erfahrungen sind polychromatische, kernhaltige und kernlose Rote während der embryonalen Entwickelung viel häufiger, als in der extrauterinen Zeit. Sie finden sich im Herz- und Leberblut nicht nur der embryonalen Säugetiere, sondern auch im bebrüteten Vogelei. Ihre Oberfläche ist meist lappig, zuweilen auch glatt. In der postembryonalen Zeit hat Askanazy im normalen Rückenmark nur polychromatische Normoblasten gefunden. Das ist keine Ausnahme, sondern die Regel; daneben finden sich jedoch auch orthochromatische Normoblasten in jedem Knochenmark. Zwischen den orthochromatischen und polychromatischen, kernhaltigen und kernlosen Roten besteht ein Zusammenhang, und zwar derart, dass alle Uebergänge zwischen beiden kernhaltigen Zellen bestehen. Andererseits gehen aus orthochromatischen Normoblasten orthochromatische Erythrocyten hervor, ebenso aus polychromatischen Normoblasten polychromatische kernlose Rote. Auch zwischen den polychromatischen Normoblasten und Megaloblasten besteht ein allmählicher Uebergang, doch empfiehlt es sich, beide Zellformen von einander zu unterscheiden.

Die Frage, ob die roten Blutkörperchen mit polychromatischem Protoplasma als Degenerations- oder Jugendformen aufzufassen sind, ist in der Weise zu beantworten, dass die polychromatischen Blutkörperchen neben den orthochromatischen, mit denen sie verwandt sind, existieren, dass sie den letzteren jedoch nicht gleichwertig sind. Das geht schon daraus hervor, dass im normalen Kreislauf nur die orthochromatischen vorkommen,und dass die polychromatischen — beim Embryo — nur so lange zu finden sind, als noch kein Lungenkreislauf etablirt ist. Die polychromatischen Zellen jedoch als durch Alter degenerirte,

orthochromatische aufzufassen, liegt schon darum kein Grund vor, als gerade in der Zeit der lebhaftesten Zellneubildung, im embryonalen Leben, die polychromatischen, kernhaltigen Roten in grosser Anzahl vorkommen. Sie zeigen die lebhafteste Kernvermehrung in der embryonalen Leber, und zwar durch directe Teilung und Knospung, selten durch Mitose. Die Entwickelung der orthochromatischen und polychromatischen Roten geht neben einander her, wobei die letzteren als die minderwertigen, für die Atmung weniger geeigneten, anzusehen sind. Während aus den orthochromatischen kernhaltigen Roten wohl nur orthochromatische, kernlose Erythrocyten entstehen, scheinen sich die polychromatischen Normoblasten ausser in polychromatische Erythrocyten noch zu anderen Zellen entwickeln zu können, indem sie das Hämoglobin aus ihrem Protoplasma verlieren. Es ist wahrscheinlich, dass auch die als „Reizungsformen" bezeichneten Leukocyten aus gewachsenen, kernhaltigen Roten hervorgegangen sind. Unter normalen Verhältnissen ist die Zahl der orthochromatischen Normoblasten im Knochenmark bedeutend geringer, als die der polychromatischen; in anämischen Zuständen — wenn ausserordentlicher Bedarf nach neuen roten Blutkörperchen ist — kann jedoch die Zahl der ersteren die der letzteren erheblich übersteigen. Die Armut des normalen Knochenmarks an orthochromatischen Roten könnte dadurch erklärt werden, dass bei der ziemlich hohen Lebensdauer der normalen roten Blutkörperchen — sie wird auf ca. 14 Tage angenommen — ein Bedürfnis für intensive Neubildung orthochromatischer Blutzellen nicht vorliegt. Wenn im Tierexperiment bei Inanition oder nach acuten Blutverlusten polychromatische Blutkörperchen im Blute gefunden werden, dann erklärt sich das dadurch, dass die im Knochenmark stets vorrätigen, in Weiterentwickelung begriffenen, polychromatischen Zellen als minderwertige Ersatzblutkörperchen in die Blutbahn gelangen und nach genügender Neubildung von vollwertigen, orthochromatischen Zellen aus dem Blute wieder verschwinden.

Unter den roten Blutkörperchen sind folgende Formen von einander zu unterscheiden:

a) kernlose rote Blutkörperchen:

α) orthochromatische
1. normale Erythrocyten (Normocyten),
2. chlorotische Erythrocyten,
3. Mikrocyten und Poikilocyten,
4. Makrocyten.

β) polychromatische
1. polychromatische Erythrocyten,
2. polychromatische Makrocyten.

b) kernhaltige rote Blutkörperchen (Erythroblasten):

α) orthochromatische
1. orthochromatische Normoblasten,
2. Metrocyten.

β) polychromatische
1. polychromatische Normoblasten,
2. polychromatische Megaloblasten.

Anmerkung: Rote Blutkörperchen mit basophiler Granulation.

a) Die kernlosen roten Blutkörperchen.

Von roten Blutkörperchen findet sich im normalen Blute nur eine einzige Form, und zwar die orthochromatischen, kernlosen, roten Blutkörperchen, Zellen, welche gemeinhin als die „roten Blutkörperchen“ oder „Erythrocyten“ bezeichnet werden. Alle anderen Formen sind nicht normal, man findet diese zuweilen im anämischen, stets im embryonalen Blut.

Die normalen Erythrocyten (Taf. I etc.). Sie bilden kreisrunde Scheibchen von ca. 7,5 μ Durchmesser, haben in der Mitte eine Vertiefung, Delle genannt, und keinen Kern. Sie färben sich (bei starker Erhitzung und Färbung mit Triacid) orange, bei minder starker Erhitzung in einem Mischton von Orange und Säurefuchsin, mit Eosin-Methylenblau rot. Einige von ihnen sind kugelförmig und haben keine Delle. Bei guter Fixierung und Färbung sieht man aus einigen dieser letzteren Blutplättchenhaufen (siehe diese!) herauskommen. Die normalen Erythrocyten sind in jedem Blute vorhanden, sie haben fast stets dieselbe Grösse und bilden auch im pathologischen Blute die Mehrzahl aller roten Blutkörperchen.

Die chlorotischen Erythrocyten (Taf. II. 2) unterscheiden sich von den normalen nur durch eine blassere Farbe, die durch Hämoglobinarmut bedingt ist. Sie haben meist eine viel breitere, fast bis zum Rande reichende Delle, bilden zuweilen die einzige Form roter Blutkörperchen, finden sich jedoch vielfach gemischt mit anderen pathologischen Zellformen im Blute. Ungefärbt sind sie von den polychromatischen Erythrocyten nicht zu unterscheiden, abgesehen davon, dass die letzteren eine unregelmässige Oberfläche haben.

Die Mikrocyten und Poikilocyten (Taf. II 3f resp. Taf. II 3c, 4d, 5e). Erstere sind kleine kernlose Rote, die nicht häufig im Blute gefunden werden, meistens nur mit Poikiloeyten zusammen. Diese letzteren (ποικίλος, bunt) sind meist ebenfalls kleiner als die normalen Erythrocyten, haben Birnen-, Hantel- oder eine andere unregelmässige Form und besitzen häufig eine Delle. Sie sind als Teilstücke der normalen Erythrocyten anzusehen und finden sich im anämischen Blute. Die eine Zeit lang bestandene Annahme, dass aus ihrer Anwesenheit eine perniciöse Anämie diagnosticirt werden könne, hat sich als irrig erwiesen.

Die Makrocyten oder Megalocyten (Taf. II 5g, Taf. IV 1f, 2e, 3c, 6l) sind Zellformen von grösserer Wichtigkeit, Sie sind stets grösser als die normalen Erythrocyten, haben oft keine Delle und sind zuweilen länglich, auch birnförmig. Ihr Gehalt an Hämoglobin ist meist bedeutender als der der normalen Erythrocyten — namentlich im embryonalen Blute —, er kann jedoch auch geringer sein. Sie finden sich bei schweren Anämien meist perniciöser Natur. Wenn sie im Blute vorhanden sind, ist dies ein Beweis, dass im Knochenmark eine pathologische Blutbildung Platz gegriffen hat. Dann sind die orthochromatischen Normoblasten des Knochenmarks — statt ihren Kern zu verlieren und Erythrocyten zu werden — zu grossen, orthochroma-

tischen, kernhaltigen Roten, den embryonalen Metrocyten (siehe später!) ausgewachsen. Wenn diese dann ihren Kern verlieren, entstehen die Makrocyten. Ihre Grösse schwankt, sie hängt ab von der Grösse der kernhaltigen Roten, aus denen sie entstanden sind. Dass normale Erythrocyten zu Makrocyten heranwachsen, ist ausgeschlossen, weil kernlose Zellen nicht wachsen können. Wenn auch in vielen Fällen von perniciöser Anämie Makrocyten im Blute gefunden werden, giebt es doch Formen dieser Krankheit, wo sie fehlen. Auch sind sie wiederholt in Fällen von Anämie gefunden worden, die nicht zum Tode führten, doch sind derartige Fälle selten. Im Allgemeinen darf man aus dem reichlichen Vorkommen von Makrocyten eine schwere (perniciöse) Anämie diagnosticiren.

Die polychromatischen Erythrocyten und Makrocyten haben meist eine unregelmässige Oberfläche; sie finden sich äusserst zahlreich beim Embryo — namentlich im Leberblut —, häufig bei Anämie. Ihr Vorkommen im extrauterinen Leben spricht stets für Anämie.

b) Die kernhaltigen roten Blutkörperchen.

Kernhaltige rote Blutkörperchen sind im Blute des Menschen und der übrigen Säugetiere von der Geburt an bis zum Tode etwas Pathologisches. Darin unterscheidet sich gerade das Blut der Säugetiere von dem aller übrigen Wirbeltiere, dass die roten Blutkörperchen, die als kernhaltige Zellen in den Blutbildungsorganen — speciell im Knochenmark — entstehen, bei den niederen Wirbeltieren im kernhaltigen Zustande in die Blutbahn gelangen, während sie bei den Säugetieren erst einer Reifung unterworfen sind, bei der sie ihren Kern verlieren. Erst nach Verlust des Kerns kommen die Blutkörperchen der Säugetiere ins Blut. Da die Functionsfähigkeit einer Zelle, und zwar die Fähigkeit der Assimilation, des Wachstums, der Teilung u. s. w. von dem Besitz eines Kerns abhängig ist, so sind die kernhaltigen roten Blutkörperchen als vollwertige Zellen anzusehen, während die kernlosen den Wert von Zellen mit den ihnen zugehörigen Functionen verloren haben. Es hat also bei den Säugetieren — die ihre vollwertigen, kernhaltigen roten Blutkörperchen im Knochenmark behalten, im Blute jedoch nur kernlose Zellen circuliren lassen — im Gegensatz zu den niederen Wirbeltieren (Fisch, Frosch, Vogel) — welche kernhaltige rote Blutkörperchen sowohl in den Blutbildungsorganen, als auch im Blute besitzen — eine Arbeitsteilung Platz gegriffen: Die im Knochenmark festsitzenden Zellen, die aus dem dieselben umspülenden Blutplasma das zur Bildung des Hämoglobins geeignete Material an sich verankern und zu Hämoglobin verarbeiten, haben unter normalen Verhältnissen keine Gelegenheit, in den Lungen Sauerstoff aufzunehmen und Kohlensäure abzugeben, da sie nicht in die Circulation gelangen. Andererseits haben die zur Atmung geeigneten, freien, mit Hämoglobin zur Genüge ausgestatteten, kernlosen, roten Blutkörperchen die Fähigkeit verloren, diejenigen Aufgaben zu erfüllen, die nur bei Anwesenheit eines Kerns möglich sind. Da nun eine bestimmte Arbeit von der-

jenigen Zelle am besten geleistet wird, die nur zu dieser specifischen Leistung fähig ist, so sind durch die streng durchgeführte Arbeitsteilung die Säugetiere, als die höchsten Wirbeltiere, im Besitz der am besten ausgerüsteten Atmungszelle.

Beim Menschen finden sich mehrere Formen kernhaltiger, roter Blutkörperchen, die sich durch Eigenschaften des Kerns und des Protoplasmas von einander unterscheiden. Nach Ehrlich muss man zwei Formen kernhaltiger roter Blutkörperchen von einander trennen, je nachdem sie ebenso gross oder grösser als die normalen roten Blutkörperchen sind. Die ersteren nennt er Normoblasten, die letzteren Megaloblasten. Wenn man die Blutkörperchen nicht allein in anämischen Zuständen, sondern auch während des embryonalen Lebens zu verschiedenen Zeiten der Entwickelung studirt, dann begegnet man noch anderen Formen kernhaltiger roter Blutkörperchen, die jedoch scharf von einander zu unterscheiden nur im embryonalen Blute möglich ist. Unter den kernhaltigen roten Blutkörperchen sind nach unserer Erfahrung folgende Formen von einander zu trennen.

Die orthochromatischen Normoblasten (Taf. IV 1e, 4k, 5g, 6g) sind Zellen von der Grösse und Färbbarkeit normaler roter Blutkörperchen. Sie haben eine glatte Oberfläche und scharfe Begrenzung. Ihr Kern ist klein, hat fast immer ein sehr dichtes Gefüge (pyknotisch), die chromatische Substanz desselben nimmt Farbstoff so stark an, dass die Chromatinfäden zuweilen fast schwarz erscheinen. Das Schicksal des Kerns ist nicht immer dasselbe. Entweder wächst er, wobei die Intensität seiner Färbung abnimmt und das Protoplasma allmählich polychromatisch wird, sodass also aus orthochromatischen Normoblasten polychromatische werden können. Oder der Kern wächst nicht, sondern verliert seinen Zusammenhang und zerfällt in eine Anzahl von Kernpartikeln (siehe rote Blutkörperchen mit basophiler Granulation!). Endlich kann der Kern verschwinden, sodass er durch Kernfarbstoffe nicht mehr darstellbar ist. Man muss annehmen, dass derselbe eine Umwandlung innerhalb der Zelle erleidet, derart, dass er in kleine, noch Nuclein enthaltende Reste zerfällt. Diese Kernreste können in Form von Blutplättchen (siehe diese!) wieder zum Vorschein kommen, doch kann man diese Umwandlung nicht bei allen Zellen verfolgen.

Durch Verlust des Kerns, der zuweilen nur noch als gerade sichtbarer Kernrest (Nucleoid) angetroffen wird, geht das orthochromatische, kernhaltige rote Blutkörperchen in das kernlose über. Man findet orthochromatische Normoblasten im Blute aller Säugetierembryonen — beim Menschen etwa bis zum 5. oder 6. Monat des embryonalen Lebens —, ferner in den embryonalen Blutbildungsorganen besonders im Knochenmark. Im Knochenmark des Erwachsenen sind sie verhältnismässig selten, hier findet man sie jedoch zuweilen in grösserer Menge bei der perniciösen Anämie (siehe dort!). Sie sind — bis auf ihre runde Form — identisch mit den kernhaltigen roten Blutkörperchen, die im Blute der niederen Wirbeltiere — von den Vögeln abwärts — circuliren. Ihre Vermehrung geschieht teils durch directe Teilung, teils durch Sprossung, selten durch Mitose.

Die Metrocyten (Mutterzellen, Taf. IV 1a, b, c, d; 2a; 3a; 6f) sind orthochromatische, kernhaltige rote Blutkörperchen, die sich normalerweise nur während des embryonalen Lebens finden. Sie sind in der allerjüngsten embryonalen Zeit die einzigen Blutkörperchen und werden nur bis zum Ende des ersten Drittels des intrauterinen Lebens angetroffen. Sie sind fast von der doppelten Grösse normaler Erythrocyten, kugelig oder linsenförmig, mit glatter Oberfläche und scharfer Begrenzung. Ihr Protoplasma gleicht dem der orthochromatischen Normoblasten, von denen sie sich nur durch die Grösse ihres Protoplasmaleibes unterscheiden. Ihr Kern ist verhältnismässig klein, er beträgt nicht mehr als 4—5 μ im Durchmesser, während das Protoplasma etwa 12 μ misst. Meist ist der Kern ebenso intensiv gefärbt und dicht gefügt, wie der der orthochromatischen Normoblasten. Ihre Grösse ändert sich; sie ist am erheblichsten in der ersten embryonalen Zeit. Je älter der Embryo wird, um so kleiner werden die Metrocyten, bis sie von orthochromatischen Normoblasten nicht mehr zu unterscheiden sind. Bei sehr jungen Embryonen (Mensch von 1 cm, Maus von 5 mm, Schwein von 1 cm, Hühnchen am dritten Bebrütungstage) weicht die Nuance des gefärbten Protoplasmas von der der orthochromatischen Zellen etwas ab; dann zeigen auch die Kerne vielfach Mitose und sind grösser als bei den etwas später auftretenden kleinkernigen Metrocyten. Deshalb unterscheiden wir die jüngsten, sich heterochromatisch färbenden Metrocyten mit grossem, oft mitotischem Kern — Taf. IV, 1a, b, c — als Metrocyten erster Generation von den rein orthochromatischen, kugeligen, kleinkernigen Metrocyten zweiter Generation — Taf. IV 1d, 2a. 3a, 6f —. Durch Kernverlust werden aus den Metrocyten zweiter Generation die Makrocyten. Metrocyten und die sie stets begleitenden Makrocyten finden sich im embryonalen Blute nur so lange, bis das Knochenmark anfängt, Blutbildungsorgan zu werden — beim Menschen um den vierten Monat herum —. Im Knochenmark sind Metrocyten unter normalen Verhältnissen ebenso wenig zu finden, wie man im normalen Blut keine Makrocyten antrifft. Nur in denjenigen Fällen schwerer Anämie, wo Makrocyten im Blute angetroffen werden, enthält das Knochenmark Metrocyten. Diese Metrocyten haben jedoch häufig nicht das typische Aussehen wie im embryonalen Blute. Während hier Metrocyten zweiter Generation, ortho- und polychromatische Normoblasten und polychromatische Megaloblasten meist leicht von einander zu unterscheiden sind, verwischen sich vielfach die Unterschiede dieser Zellen im anämischen Blute und auch im Knochenmark. Beim „Rückschlag der Blutbildung des anämischen Knochenmarks in die embryonale Blutentwickelung“ entstehen neben typischen, embryonalen Zellen auch atypische Formen. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass man auch in anderen Zuständen, z. B. bei interstitieller Nephritis, Normoblasten im Knochenmark finden kann, welche fast zu Metrocytengrösse herangewachsen sind.

Die polychromatischen Normoblasten (Taf. II 4g; Taf. III 4h; Taf. IV 2c, 3e, 4i, 5h) sind kernhaltige rote Blutkörperchen, etwa von der Grösse der normalen Erythrocyten. Sie haben ein polychroma-

tisches, meist lappiges Protoplasma und einen Kern, der gewöhnlich grösser ist als der der orthochromatischen Normoblasten; doch giebt es auch polychromatische Normoblasten mit kleinem Kern. Ebenso kann die Polychromasie des Protoplasmas graduell so verschieden sein, dass man Zellen mit fast noch orthochromatischem (rotviolettem) Protoplasma neben anderen antreffen kann, deren Zellleib blauviolett ist. Sie sind beim Embryo ausserdentlich verbreitet, am zahlreichsten findet man sie in der embryonalen Leber; doch auch im Blute, in der Milz und im Knochenmark sind sie beim Embryo regelmässig vorhanden. Im extrauterinen Leben trifft man sie regelmässig im roten Knochenmark an. Wenn sie in anämischen Zuständen im Blute erscheinen, sind sie vermutlich als Ersatz für die fehlenden, normalen Roten in die Blutbahn gelangt.

Die Megaloblasten (Taf. II 4f, 5l, 6p, q; Taf. III 4i; Taf. IV 3f, 5k, 6i) sind in den meisten Fällen polychromatisch und grosskernig, doch giebt es, nameutlich im anämischen Blute, auch orthochromatische Megaloblasten. Sie sind grosse, 10—15 μ im Durchmesser betragende Zellen, mit einem meist grossen Kern, der gewöhnlich weniger structurirt ist als der Normoblastenkern. Zuweilen findet man Megaloblasten mit Mitose, Formen, die im embryonalen Leberblut nichts Seltenes sind. Oft sind die Megaloblasten von so geringer Grösse, dass sie von Normoblasten nicht unterschieden werden können. Diesen Uebergängen begegnet man sowohl im anämischen als auch im embryonalen Blute. Am zahlreichsten sind Megaloblasten in der embryonalen Leber vorhanden. Hier trifft man Formen, die alle möglichen Uebergänge von orthochromatischen Normoblasten mit rotem Protoplasma bis zu Megaloblasten mit fast blauem Protoplasma aufweisen. Solche Zellen haben bei Triacidfärbung eine mehr kupfer- bis braunrote, selbst blaurote Farbe. Sie sind dann, wie ich bereits vor Jahren gezeigt habe, von grossen granulationslosen Leukocyten nicht zu unterscheiden. Derartige Zellen bezeichnet Türck neuerdings als Reizungsformen (siehe diese!) (Taf. III 3g; Taf. IV 5k, 6i) und zählt sie zu den Leukocyten. Ehrlich's Ansicht, dass diese Zellen den roten Blutkörperchen zuzurechnen sind, dürfte die richtige sein. Wenn im Blute Megaloblasten angetroffen werden, dann beweisen sie durch ihre Anwesenheit, dass die normoblastische Blutbildung des Knochenmarks in die megaloblastische übergegangen ist. Durch diese megaloblastische Blutbildung entstehen Formen, welche den grossen Blutzellen junger Embryonen sehr ähnlich sind.

Anmerkung: Die roten Blutkörperchen mit basophiler Granulation. Die roten Blutkörperchen färben sich, wenn sie kernlos sind, nur mit sauren Farbstoffen. Besitzen sie einen Kern, dann nimmt dieser basische Farben an. Es giebt ausserdem rote Blutkörperchen, die in ihrem Protoplasma Körnchen verschiedener Grösse zeigen, welche sich mit jedem basischen Farbstoff färben lassen. Die Grösse dieser Granula schwankt von Stäubchengrösse bis zu der eines Viertel Kerns. Ueber die Bedeutung derselben sind die Ansichten verschieden. Während einige Autoren, zu denen auch der Verfasser ge-

hört, sie für Kernreste halten, werden sie von anderen für protoplasmatische Gebilde angesehen. Ihre Anwesenheit spricht stets für eine Störung in der Blutbildung, indem bei Anämien — z. B. nach Bleivergiftung —, nach unserer Auffassung, rote Blutkörperchen in die Blutbahn gelangen, bevor sie — durch Kernschwund — völlig reif geworden sind. Im embryonalen Blute findet man sie zur Zeit, wo die kernhaltigen Zellen anfangen, kernlos zu werden (Taf. III 41).

b) Die weissen (hämoglobinfreien) Blutkörperchen.

Während rote Blutkörperchen erst bei den Wirbeltieren, von den Fischen aufwärts, angetroffen werden, finden sich hämoglobinfreie, bewegliche Zellen bereits bei den Echinodermen (Seesternen), und von da ab bei allen Avertebraten und Vertebraten. Es sind ein- und mehrkernige runde Zellen verschiedener Grösse, mit einem im Verhältnis zum Kern schmalen oder breiten Protoplasma. Einzelne dieser Leukocyten besitzen im Protoplasma feinere oder gröbere Körnchen (Granula), welche, wie Ehrlich gezeigt hat, chemisch different sind. Ueber die Aufgabe der Leukocyten im Körper hat bis zu Metschnikoff ein dichtes Dunkel geherrscht. Dieser Forscher zeigte durch eine lange Reihe von Arbeiten während der letzten 35 Jahre, dass die Leukocyten als Phagocyten (Fresszellen) anzusehen sind, die mit Hilfe ihrer, den Amöben ähnlichen (amöboïden) Eigenbewegung, ebenso wie diese, im Stande sind, Fremdkörper in sich aufzunehmen. Sie gelangen zu den Fremdkörpern teils durch den Blutstrom, teils durch den Lymphstrom; sie können sich sogar durch die Gefässwand hindurchzwängen (Diapedese) und an jede Stelle des Körpers gelangen. Finden sie sich in einem Gebiet des Blutstroms in grösserer Menge, dann besteht in diesem Bezirk eine Hyperleukocytose, sind sie ausserhalb der Gefässe in erheblicher Masse beisammen, dann entsteht ein Abscess. Angelockt werden sie nach den Stellen, wo Fremdkörper in den Organismus eingedrungen sind, durch die von diesen ausgehenden chemischen Stoffe. Diesen Chemotropismus (Pfeffer) teilen sie mit den Bakterien und Protozoen, die ebenfalls durch Stoffe verschiedener Art angelockt oder abgestossen werden. Wirkt ein chemischer Körper, also etwa das Stoffwechselproduct in die Körperoberfläche eingedrungener Bakterien, auf die Phagocyten anlockend, dann spricht man von positivem Chemotropismus, werden die Leukocyten abgestossen — oft durch höhere Concentration dieser Toxine —, dann besteht ein negativer Chemotropismus. Die Mittel, mit Hilfe deren die Phagocyten die Fremdkörper, die sie in sich aufgenommen haben, zerstören, sind chemischer Art. Sie verdauen, wie es die Amöben auch thun, die einer Verdauung fähigen Körper durch Fermente, die sie produciren. Diese baktericiden Substanzen werden nach Buchner als Alexine bezeichnet, sie finden sich auch im Blutserum und werden gewonnen, wenn man die Leukocyten zerstört (siehe Cap. VII).

Ausser den beweglichen, im Blute circulirenden Phagocyten giebt es — entsprechend den freien und fixen roten Blutkörperchen — auch fixe Phagocyten. Diese sind beim Menschen in denjenigen Organen

vorhanden, aus denen die Leukocyten stammen, vor allem im Knochenmark, dann in der Milz, den Lymphknoten, vielleicht auch in der Thymus, der Thyreoidea und in den Nebennieren. Leukocyten sind im Blute viel weniger zahlreich als die Erythrocyten, während die kernhaltigen Ursprungszellen dieser in den Blutbildungsorganen ausserordentlich viel seltener vorkommen als die unreifen Leukocyten. In 1 ccm Blut sind beim Menschen etwa 10000 Leukocyten vorhanden, sodass auf etwa 500 rote Blutkörperchen ein weisses kommt.

Es giebt im Blute verschiedene Formen weisser Blutkörperchen, die sich nicht nur durch ihre Grösse und die Zahl ihrer Kerne, sondern auch durch das Fehlen oder Vorhandensein verschiedenartiger Granulationen von einander unterscheiden. Körnchen im Protoplasma finden sich bereits in den Leukocyten wirbelloser Tiere, besonders aber in denen der Wirbeltiere. Einige dieser Granulationen sind so charakteristisch, dass aus ihnen mit einiger Sicherheit auf die Tierklasse geschlossen werden kann, der sie entstammen; andere Granulationsformen finden sich im Blute mehrerer Tierspecies. Ehrlich fasst die Zellgranula als specifische Zellsekrete auf. Da die Leukocyten sich besonders durch ihr Protoplasma von einander unterscheiden, empfiehlt es sich, dieses als Unterscheidungsmittel zu wählen.

Die Granulationen unterscheiden sich morphologisch und chemisch von einander; morphologisch durch ihre verschiedene Grösse, chemisch durch verschiedene Affinitäten zu den Anilinfarbstoffen. Es giebt Granula, welche eine besondere Affinität zu sauren Farbstoffen besitzen, andere, die sich nur mit basischen Farbstoffen färben lassen. Die ersteren sind acidophil, die letzteren basophil. Endlich giebt es Granulationen, die eine Vorliebe zu solchen Farbgemischen haben, welche neutrale oder fast neutrale Eigenschaften besitzen. Diese Leukocyten sind neutrophil. Den granulirten Zellen stehen diejenigen weissen Blutkörperchen gegenüber, die keine Granulation im Protoplasma aufweisen. Freilich giebt es auch Zellformen, die nur Andeutungen von Granulation im Protoplasma erkennen lassen. Man teilt deshalb die Leukocyten in folgende Gruppen ein:

a') Leukocyten mit Granulation.

α) neutrophile,	β) acidophile,	γ) basophile
1. mehrkernige,	1. mehrkernige,	Mastzellen.
2. einkernige.	2. einkernige.	

b') Leukocyten ohne Granulation.

1. Lymphkörperchen,
2. grosse Lymphocyten,
3. grosse mononucleäre Zellen,
4. Reizungsformen,

[5. Makrophagen,

[6. Riesenzellen.

a) Leukocyten mit Granulation.

α) Leukocyten mit neutrophiler Granulation. Diese sind die wichtigsten. Die Körnung ist eine äusserst feine, sie ist bereits

im frischen Präparat zu erkennen. Bei Färbung mit Triacid nehmen die Granula eine violette Farbe an, ebenso zuweilen bei gleichzeitiger Methylenblau-Eosinfärbung. Behandelt man das Blut erst mit Eosin und dann mit Methylenblau, dann bleiben sie rot.

1. Die polynucleären (oder besser multinucleären) Leukocyten (Taf. I 1 c, 2 a, 3 a, 4 a etc.). Sie sind mehr- resp. polymorphkernig. Die Kerne erscheinen bei Triacidfärbung grünlich bis blauschwarz, sie zeigen eine deutliche chromatische Netzstructur und hängen zuweilen mit einander zusammen. Die Gesammtmasse der Kernsubstanz beträgt nur etwa den vierten Teil der ganzen Zelle. Die Granula sind zuweilen von verschiedener Dichte und Korngrösse, doch erreichen sie nie die Grösse der acidophilen Granula. Das Zellprotoplasma selbst ist bei Eosin-Methylenblaufärbung farblos, mit Triacid wird es schwach rosafarben. Einige dieser Leukocyten enthalten Glycogen, was an den braunen Flecken im Protoplasma erkannt wird, wenn man sie mit Jodgummi behandelt oder sie in ein Gefäss bringt, in dem sich Jodblättchen befinden. Man kann auch biologische Eigenschaften an ihnen erkennen. Während bei der bekannten Blutreaction mit Guajaktinctur die Blaufärbung erst nach Zusatz von altem, ozonreichem Terpentinöl eintritt, geben die neutrophil granulirten Zellen — im Gegensatz zu den Lymphkörperchen — nach Brandenburg die Reaction ohne Terpentinöl. Dies ist eine oxydative Wirkung der Leukocyten. Eine reducierende Wirkung kann man nach Neisser und Wechsberg dadurch beweisen, dass man Eiter in eine dünne wässrige Methylenblaulösung bringt, die durch Paraffinöl gegen die Luft abgeschlossen ist. Durch Reduction wird das Methylenblau farblos unter Bildung von Leukomethylenblau.

Die multinucleären neutrophilen Zellen sind unter normalen Verhältnissen von den Leukocyten des Blutes die zahlreichsten, sie finden sich in jedem Blute und betragen etwa $^2/_3$—$^3/_4$ aller weissen Blutkörperchen. Sie haben ca. 10 μ im Durchmesser, doch kommen, namentlich im pathologischen Blute, auch kleinere, vielfach auch grössere Formen vor. Diese letzteren besitzen dann auch eine grössere Anzahl von Kernen. Man findet die grossen Zellen meistens bei leukämischer Erkrankung des Knochenmarks, wo auch die einkernigen neutrophilen Zellen — siehe die Myelocyten! -- oft sehr gross sein können. Die multinucleären neutrophilen Zellen besitzen von allen Leukocyten die lebhafteste amoeboide Beweglichkeit; sie sind es, welche am häufigsten auf chemische oder andere Reize nach dem Ort des Reizes auswandern, durch die Gefässwand hindurchgehen und in jedem Abscess zu finden sind. In ihrem Leibe sieht man häufig Fremdkörper, namentlich bakterieller Natur; sie sind deshalb die hauptsächlichsten Vertreter der Phagocyten und werden, da sie namentlich kleinere Körper, wie Bakterien oder Kokken, aufnehmen, als Mikrophagen bezeichnet. Sie nehmen jedoch auch grössere Körper, also Zellen auf. So sah ich in einem Harn, der rote und weisse Blutkörperchen, aber keine Harncylinder enthielt, die meisten Eiterkörperchen mit je einem oder zwei roten Blutkörperchen angefüllt. Die Blutkörperchen liessen sich teils

mit sauren Farbstoffen färben, teils gaben ihre veränderten Reste die Hämosiderinreaction (Blaufärbung mit Salzsäure und Ferrocyankali). Die mehrkernigen Neutrophilen entstehen aus einkernigen Neutrophilen und stammen aus dem Knochenmark.

2. Die einkernigen Zellen mit neutrophiler Granulation; Ehrlich's Myelocyten (Taf. I 4 e; Taf. II 1 d; 6 r; Taf. III 3 f; Taf. IV 4 b, 5 a, 6 a). Sie sind grosskernig; ihr kugliger Kern nimmt den grössten Teil der Zelle ein. Die Färbung des Kerns ist meist schwächer als die der mehrkernigen Zellen, auch ist die Granulation zuweilen schwach gefärbt. Sie finden sich nicht im normalen Blute, zuweilen im pathologischen; sie bilden den Hauptbestandteil der Zellen des normalen Knochenmarks und sind als unreife Entwickelungsformen der multinucleären Leukocyten anzusehen. Man begegnet ihnen im Blute bei Leukämie, pathologischen Leukocytosen, zuweilen bei schweren Anämien, namentlich denen der Kinder. Auch im Sputum findet man häufig einkernige, neutrophile Leukocyten, und zwar, wie ich mich überzeugen konnte, bei allen möglichen Katarrhen. Doch unterscheiden sich diese Sputummyelocyten durch einen kleineren Kern von den Knochenmarks- und Blutmyelocyten. Zu erwähnen ist noch, dass Myelocyten bereits im 4. bis 5. Monat des embryonalen Menschen, und zwar sowohl in der Leber, als auch (zahlreicher) im Knochenmark zu finden sind. Etwas später treten sie auch im Blute auf, wo sie bis zur Geburt anzutreffen sind. Der Myelocytenkern ist nicht immer rund, er kann auch sanduhrförmig und eingebuchtet sein. Man bezeichnet diese Zellformen dann als Uebergangsformen — zu den multinucleären Neutrophilen —.

Ebenso wie unter den Leukocyten mit neutrophiler Granulation die reifen Formen mehrkernig, die unreifen einkernig sind, verhält es sich auch mit den

β) Leukocyten mit acidophiler Granulation.

Schon im ungefärbten Zustande sind die groben, hellglänzenden, runden Körnchen im Protoplasma dieser Zellen zu erkennen. Sie nehmen jeden sauren Farbstoff an, sind also acidophil und werden, da sie von Ehrlich zuerst mit Eosin gefärbt worden sind, gewöhnlich als „eosinophile Zellen“ bezeichnet. Die Granula bestehen weder aus Fett noch aus Hämoglobin, sondern aus einer eiweissartigen Substanz.

1. Die mehrkernigen eosinophilen Zellen (Taf. I 1 d, 2 b, 4 b, 5 b; Taf. II etc.). Sie sind immer gemeint, wenn von „eosinophilen Zellen“ ohne nähere Angabe über den Kern die Rede ist. Sie haben zwei, seltener drei Kerne, die sich meist etwas schwächer färben als die der neutrophilen Zellen. Im normalen Blute kommen sie regelmässig vor und bilden gewöhnlich 2—4 pCt. aller Leukocyten. In einigen Fällen, namentlich im Fieberstadium der acuten Infectionskrankheiten, können sie aus dem Blute fast ganz verschwinden, während sie in anderen Zuständen, namentlich bei eosinophiler Leukocytose und bei myelogener Leukämie, stark vermehrt sind.

2. Die einkernigen eosinophilen Zellen, auch eosinophile

Markzellen genannt (Taf. II 1 e; Taf. III 3 c; Taf. IV 4 c, 5 b, 6 b), haben gewöhnlich einen etwas kleineren Kern als die neutrophilen Myelocyten. Ihre Granulation nimmt sehr häufig bei Triacidfärbung einen mehr violetten Farbenton an. Sie sind meist grösser als die mehrkernigen eosinophilen Zellen. Im normalen Blute werden sie nicht angetroffen, meistens jedoch in den pathologischen Blutarten, wo auch neutrophile Myelocyten zu finden sind. Man begegnet ihnen in wechselnder Menge im normalen Knochenmark; sie sind als die Ursprungszellen der mehrkernigen Eosinophilen anzusehen. Eine locale Entstehung der eosinophilen Zellen in den Organen, in denen sie angetroffen werden (Haut oder Lunge) wird von Ehrlich bestritten, ebenso ist eine Umwandlung neutrophiler Granula in eosinophile wohl ausgeschlossen.

γ) Die Leukocyten mit basophiler Granulation (Taf. II 1 f; Taf. III 3 d).

Sie haben grobe Granulation, die sich nur mit basischen Farben darstellen lässt, und werden als Mastzellen bezeichnet. Sie sind ein- oder mehrkernig, von der Grösse der mehrkernigen Neutrophilen, auch kleiner. Die Granula sind von dem Durchmesser der eosinophilen, doch häufig von ungleicher Grösse und metachromatisch — färben sich z. B. mit Methylenblau violett —. Durch ihre Ungleichförmigkeit kann man sie von den intracellulären Gonokokken unterscheiden, mit denen sie zuweilen verwechselt werden können. Die Affinität der Granula zu basischen Farbstoffen ist grösser als die der Kerne. Bei Färbung mit Triacid bleiben sie ungefärbt, sie sind jedoch als ungefärbte, grobe Punkte im Protoplasma, die ich als „negative Granulation“ bezeichnet habe, zu erkennen (Taf. II 1 f). Im normalen Blute sind sie selten, etwa 0,5 pCt., im Gewebe häufiger, bei der Leukämie sind sie oft sehr zahlreich, auch im pleuritischen Exsudat sind sie in grosser Anzahl angetroffen worden. Eine besondere Bedeutung konnte ihnen bisher nicht beigelegt werden.

b) Leukocyten ohne Granulation.

Diese unterscheiden sich, abgesehen von ihrer Herkunft, teils durch ihre Grösse, teils durch die Mächtigkeit und Färbbarkeit ihres Protoplasmas, teils durch das Verhältnis des Kerns zum Protoplasma von einander.

1. Lymphkörperchen oder Lymphocyten (Taf. I 1 e, 2 c, 3 b, 4 c etc.). Es sind Zellen von der Grösse der normalen Erythrocyten, die fast ganz aus einem netzförmigen Kern bestehen, sodass das Protoplasma einen schmalen Saum um den Kern bildet. Bei Triacid färbt sich der Kern grünlich bis schwarzblau; die letzteren Kerne haben grosse Aehnlichkeit mit denen der Normoblasten. Je grösser der Kern, um so weniger intensiv färbt er sich, so dass auch hierin die Lymphocytenkerne denen der kernhaltigen roten Blutkörperchen gleichen. Das Protoplasma ist stark basophil, stärker als der Kern. Es nimmt den Farbstoff oft nicht gleichmässig an, sodass granula-ähnliche Verdich-

tungen entstehen, die jedoch keine isolirbare Körnchen sind. Bei Triacid färbt sich das Protoplasma rosa, weil das Methylgrün keine Affinität zum basophilen Lymphocytenprotoplasma hat. Trotz der lebhaften Affinität des Lymphocytenprotoplasmas zu basischen Farbstoffen, und obwohl es sich mit sauren Farbstoffen nur schwach färbt, hat Ehrlich nachgewiesen, dass es bezüglich seiner chemischen Reaction alkalisch ist.

Lymphkörperchen kommen im normalen Blute stets vor, sie bilden bei Erwachsenen den dritten bis vierten Teil aller Leukocyten. Bei jungen Kindern, bei der lymphatischen Leukocytose und namentlich bei der lymphatischen Leukämie sind sie mehr oder weniger bedeutend vermehrt. Die Entstehungsorte der Lymphkörperchen sind die Lymphdrüsen und die Milz, aber auch das Knochenmark enthält stets, im normalen und pathologischen Zustande, Lymphkörperchen. Auch in der embryonalen Thymusdrüse kann man ähnliche Zellen in grosser Menge finden. Ebenso vermehren die aus kernhaltigen roten Blutkörperchen durch Austritt frei gewordenen Kerne — die stets ein sehr schmales, hämoglobinfreies Protoplasma besitzen — die Zahl der lymphkörperchenähnlichen Zellen. Oft, namentlich bei schweren Anämien, im Milz- und Leberblut junger Embryonen, im Leberblute von Frühgeburten, sowie in der Milz Neugeborener können diese freien Kerne bläschenförmig sein, die bei Triacidfärbung ein grünliches, structurloses Bläschen mit dunkler Begrenzung zeigen. Sie dürften als unentwickelte Jugendformen anzusehen sein.

2. Die grossen Lymphocyten (Taf. I 3c, 5d, 6c etc.) unterscheiden sich von den Lymphkörperchen durch ihre bedeutendere Grösse. Der Kern ist weniger intensiv gefärbt, meist rund, jedoch auch lappig, das Protoplasma ist gewöhnlich schmal, färbt sich ähnlich wie das der Lymphkörperchen, zeigt ebenfalls Verdichtungen, die feinen Granulationen ähnlich sind. Sie finden sich im Blute junger Kinder bis zu 10 pCt. aller Leukocyten, bei Erwachsenen zuweilen in geringer Anzahl, ohne dass eine pathologische Blutveränderung vorliegt, ferner bei lymphatischer Leukocytose und lymphatischer Leukämie. Sie bilden den Hauptbestandteil der Zellen der acuten Leukämie.

3. Die grossen mononucleären Zellen oder granulationslosen Markzellen (Taf. II 1g; Taf. III 3f; Taf. IV 5d, 6e) sind Zellformen, die von grossen Lymphocyten nur schwer zu unterscheiden sind. Es sind kuglige, ziemlich grosskernige Zellen mit breitem Protoplasma. Ihr Kern färbt sich so schwach wie der der Myelocyten und zeigt wenig Structur, namentlich mit Triacid. Die Protoplasmaoberfläche ist im Gegensatz zu der der grossen Lymphocyten glatt, das Protoplasma meist bedeutend breiter als das der Lymphocyten und schwächer gefärbt. In den granulationslosen Markzellen findet man zuweilen Andeutung von neutrophiler Granulation, sodass sie in Myelocyten übergehen zu können scheinen. Nägeli nennt sie deshalb Myeloblasten. Sie finden sich zuweilen sehr reichlich im Knochenmark, meist immer im Blute der myelogenen Leukämie und myelogenen Leukocytose. Ihr Bildungsorgan scheint das Knochenmark zu sein.

4. Die Reizungsformen (Taf. I 4f; Taf. II 1l; Taf. III 3g; Taf. IV 5k, 6i. Der Farbenton des Protoplasmas schwankt zwischen braunrot und violettrot, wenn man mit Triacid färbt; bei Methylenblaufärbung ist er stark blau.) Sie sind grosse runde Zellen mit einem grossen Kern und mehr oder weniger breitem, intensiv gefärbtem Protoplasma. Der Kern ist stets stärker gefärbt als der der grossen Lymphocyten, er zeigt — namentlich bei Triacidfärbung — wenig Structur und hat zuweilen ein gleichmässiges, etwas speckiges Aussehen. Das Protoplasma ist bei Triacidfärbung intensiv rotviolett bis rotbraun und zeigt häufig ungefärbte Vacuolen. Man findet sie in verschiedener Grösse. Die kleinen Formen haben Aehnlichkeit mit Lymphkörperchen oder mit polychromatischen Normoblasten. Auch bei anderen Färbungen nimmt das Protoplasma intensiv Farbe an, so mit Methylenblau oder mit Eosin-Hämatoxylin. Während ich sie bereits vor einer Reihe von Jahren als „mononucleäre Zellen“ bei Diphtherie beschrieben habe, hat sie neuerdings Türck als Reizungsformen bezeichnet. Sie finden sich überall da, wo auch andere Knochenmarkszellen im Blute vorkommen. Da sie im Leberblut von Embryonen von Menschen und Säugetieren mit mehreren Kernen zu finden sind und man sie sowohl im embryonalen und postembryonalen Knochenmark mit mehreren Kernen antreffen kann, musste ich den zuerst gewählten Namen aufgeben. Ehrlich's Ansicht, dass sie mit den kernhaltigen Roten verwandt sind, ist auch die meinige, doch sind sie kein früheres Entwickelungsstadium, sondern sie gehen wohl aus denjenigen polychromatischen Roten hervor, die nicht durch Kernschwund in kernlose Rote übergehen.

5. Die Makrophagen (Taf. IV 6 m) sind keine Blutzellen, sondern Zellen der Blutbildungsorgane. Sie können die Leukocyten um das Doppelte an Grösse übertreffen, und haben meist einen kleinen Kern. Eigentümlich ist diesen Zellen, dass sie fast überall, wo man ihnen begegnet, Fremdkörper, wie Reste von roten Blutkörperchen u. dergl. in ihrem Protoplasma enthalten. Sie können strotzend voll von diesen Fremdkörpern sein. Man findet sie häufig im Knochenmark, zuweilen in Milz und Leber. Ich konnte sie in Milz und Knochenmark neugeborener Kinder, sowie bei Kindern mit multiplen Abscessen, Lues congenita und Pneumonie finden. Auch bei Carcinom, Hämophilie wurden sie von mir im Knochenmark angetroffen, ebenso in der Thymus eines $4^1/_2$ Monate alten menschlichen Embryo, mit Blutkörperchen gefüllt, Auch im Sputum kommen sie häufig vor und sind wohl mit den Herzfehlerzellen identisch. Die in ihnen vorhandenen roten Blutkörperchen geben, wenn diese verändert sind, die Eisenreaction. Auch in der Peritonealflüssigkeit spielen sie eine Rolle. Wie Metschnikoff gezeigt hat, sind es die Makrophagen, die das in die Peritonealhöhle eines Meerschweinchens injicirte Gänseblut in sich aufnehmen und auflösen. Metschnikoff schreibt diesen Zellen, die auch als Monokaryocyten bezeichnet werden, hinsichtlich der Immunität (siehe Blutserum!) eine grosse Bedeutung zu.

6. Die Riesenzellen (Taf. IV 5e) sind ausserordentlich grosse Zellen, welche die Leukocyten um das Drei- bis Vierfache übertreffen

können. Man kann zwei Formen unterscheiden, erstens solche mit einem ausserordentlich grossen Kern, und solche mit zahlreichen kleineren Kernen. Das Protoplasma beider färbt sich mit Triacid schwach rosa, doch kann es im Leberblut menschlicher Embryonen, auch noch bei Neugeborenen die Protoplasmafarbe polychromatischer Roter besitzen. Diese Formen scheinen hämoglobinhaltige Riesenzellen zu sein. Riesenzellen findet man äusserst selten im Blute, häufig sind sie im Knochenmark, in der Milz und in der Leber. Hier kann man riesige Kerne antreffen, die nur von wenig Protoplasma umgeben sind. Die mehrkernigen Riesenzellen spielen bekanntlich bei der Tuberkulose eine grosse Rolle.

Die Blutplättchen.

Die Blutplättchen (Taf. I 1f, 2d, 3d, 4d, 5e etc.), von Hayem und Bizzozero im Blute zuerst beschrieben, sind viereckige oder runde farblose Körperchen, welche etwa den dritten Teil des Durchmessers der roten Blutkörperchen haben. Wenn man einen Tropfen Blut auf einen Objectträger bringt, schnell mit einem Deckglase bedeckt und mit Oelimmersion bei enger Blende untersucht, dann findet man im normalen Blute stets einzelne oder in Häufchen — selbst in Haufen — zusammen liegende Blutplättchen, lange bevor Gerinnung eingetreten ist. Schon aus diesem Grunde können sie nicht, wie behauptet worden ist, die Folge der Blutgerinnung sein. Sie nehmen bei Färbung mit Triacid einen schwachen rosa Ton, jedoch nicht die Hämoglobinfarbe an, mit Kernfarbstoffen sind sie stets zu färben, mit Ausnahme des Methylgrün, das sie ebenso wenig anfärbt, wie das Lymphocytenprotoplasma. Färbt man sie mit basischen Farbstoffen, dann erkennt man eine dunklere, centrale Zone, die von einigen Autoren — wohl mit Unrecht — als Kern angesprochen worden ist. Sie finden sich in jedem normalen Blut; zuweilen sehr reichlich bei myelogener Leukämie (Taf. II 1k). Die meisten Blutplättchenhaufen, die — bei Oelimmersion — ein halbes Gesichtsfeld einnahmen, sah ich im Blute einer Frau, die an recidivirendem Erysipel der unteren Extremitäten litt. Bei Purpura sind sie, nach Untersuchungen Deny's, stark vermindert. Man findet sie bereits im Blute junger Säugetiere, noch bevor das Knochenmark Blutbildungsorgan ist. In demjenigen Stadium der Blutentwickelung, wo alle Blutkörperchen kernhaltig sind, konnte ich sie nie antreffen; erst wenn die roten Blutkörperchen beginnen, ihre Kerne zu verlieren, werden auch Blutplättchenhaufen gefunden. In der embryonalen Leber, wo im Gegensatz zum embryonalen Blut, die roten Blutkörperchen zum grossen Teil kernhaltig fortbestehen, findet man weniger Blutplättchen als im gleichzeitigen Herzblut, wo bereits viele rote Blutkörperchen kernlos geworden sind. Ebenso ist das Knochenmark, sowohl in der intra- wie extrauterinen Zeit arm an Blutplättchen. Ueber die Entstehung der Blutplättchen waren bis in die letzte Zeit hinein die Ansichten sehr verschieden. Hayem sieht sie für die Ursprungszellen der kernlosen roten Blutkörperchen an und bezeichnet sie als Hämatoblasten, eine Annahme, die wenig Anhänger hat. Bizzo-

zero weist ihnen eine bedeutende Rolle bei der Blutgerinnung zu, die jedoch von Eberth und Schimmelbusch sehr abgeschwächt worden ist. Löwit vertritt die Ansicht, dass sie garnicht im Blute präformirt sind, sondern erst dann entstehen, wenn das Blut die Gefässe verlassen hat, eine Behauptung, die von den meisten Hämatologen bekämpft wird. Verfasser hat zuerst betont, dass die Blutplättchen zu den roten Blutkörperchen in Beziehung stehen. In Präparaten mit gut verteilten Blutkörperchen erkennt man im Trockenpräparat, bei jeder Fixirung und bei jeder Färbung, rote Blutkörperchen, die fast keine Delle besitzen, sondern mehr Kugelform haben, und aus denen bei Triacidfärbung rosafarbene, bei Methylenblaufärbung schwach blau gefärbte Massen herauskommen, die, wenn sie isolirt liegen, sich in nichts von den Blutplättchen unterscheiden. Bereits innerhalb der roten Blutkörperchen kann man diese Plättchen oft deutlich erkennen. Dieselbe Ansicht vertritt eine Reihe anderer Autoren, wie Köppe, Hirschfeld, Pappenheim; auch Arnold beschreibt Nucleoide innerhalb der roten Blutkörperchen. Ueber die Frage. aus welchem Teile der roten Blutkörperchen sich die Blutplättchen bilden, sind die Ansichten noch zum Teil verschieden. Determann und Arnold nehmen an, dass sich Teile der hämoglobinhaltigen Blutzelle abschnüren und dass das Abgeschnürte ein Blutkörperchen ist. Das ist schon deshalb nicht richtig, weil das chemische Verhalten der Blutplättchen einer derartigen Annahme widerspricht. Lilienfeld hat nämlich nachgewiesen, dass die Blutplättchen, gleich den Leukocytenkernen, Nuclein enthalten; er fasst sie deshalb als Derivate der Leukocytenkerne auf. Auch die Kerne der kernhaltigen roten Blutkörperchen besitzen Nuclein. Ausser dem Nuclein hat Lilienfeld in den Blutplättchen noch Eiweiss nachgewiesen. Dieser Zusammensetzung aus Nuclein und Eiweiss entspricht auch das färberische Verhalten der Plättchen, indem sie sich bei jeder Doppelfärbung mit einem basischen und sauren Farbstoff in einem Mischton beider färben. Es fragt sich nun, woher das Nuclein und das Albumin der Blutplättchen stammt, die, wie wir gesehen haben, mit den roten Blutkörperchen verwandt, jedoch frei von Hämoglobin sind. Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir uns etwas mit dem Bau der roten Blutkörperchen befassen: Nach der Ansicht einer Reihe von Autoren, denen sich Verfasser anschliesst, besteht die Blutzelle aus zwei von einander verschiedenen Teilen, einer peripheren Schicht und einem centralen Teil. Die periphere Schicht enthält nach Foà das Hämoglobin. Unter diesem Hämoglobinmantel liegt das eigentliche Zellprotoplasma. Beide Schichten lassen sich bei sorgfältiger Präparation different färben, indem bei starker Erhitzung und Färbung mit Triacid die hämoglobinhaltige Hülle sich mit Orange, die innere Masse sich rosa färbt. Es ist nun zu bedenken, dass jedes kernlose rote Blutkörperchen einmal ein kernhaltiges gewesen ist — siehe Blutentwickelung! —, dessen Mantel hämoglobinhaltig und orangeophil ist, dessen Chromatin aus Nuclein besteht, und dessen achromatische Substanz — die, acidophil, sich mit sauren Farbstoffen färbt — Eiweiss enthält. Wenn unter normalen Verhältnissen der Kern der kernhaltigen roten Blutkörperchen durch

Karyolyse scheinbar verschwindet, dann verlieren die Kerne zwar ihr morphologisches Aussehen, die chemischen Substanzen jedoch, aus denen sie bestehen, sind in anderer Form noch erhalten. Die eine Form dieser Kernreste ist die basophile Granulation der roten Blutkörperchen — meist nur bei Anämien und im embryonalen Blute —, die andere Form, und zwar die gewöhnlichere, sind die fast amorphen Blutplättchen. Man muss annehmen, dass jedes rote Blutkörperchen, das eine Delle hat, seine Blutplättchen bereits verloren hat, denn diejenigen roten Blutkörperchen, aus denen die Plättchen eben hervorgehen, oder innerhalb derer man sie erkennen kann, sind meist kuglig. An Blutkörperchen, die eben ihre Blutplättchen verlieren, erkennt man häufig an der Rissstelle die entsprechenden Stücke des Hämoglobinmantels, die zusammengehören. Durch diese Entstehungsart der Blutplättchen erklärt es sich, dass zuweilen die herausplatzenden Plättchen — und zwar wenn ihre Auflösung noch nicht ganz vollständig ist — eine zusammenhängende Masse darstellen, die noch gut basische Farbstoffe annimmt. Der herausplatzende Körper kann sogar — wenn auch selten — einem Kern mit herumliegendem Protoplasma täuschend ähnlich sein. Wenn also Löwit die Blutplättchen als Zerfallsproducte von weissen Blutkörperchen ansieht, so könnte man ihm beistimmen, wenn er statt Leukocyten Kerne der Normoblasten setzen würde. Wenn Afanassiew, Fusari und von Limbeck bei Anämie, besonders zur Zeit der Regeneration des Blutes, eine Zunahme der Blutplättchen gesehen haben, dann erklärt sich das dadurch, dass die Vermehrung der kernlosen Blutkörperchen im Blut durch eine Vermehrung der kernhaltigen Roten im Knochenmark hervorgerufen wird, und dass durch die Umwandlung einer grösseren Zahl kernhaltiger Roter in kernlose, auch die Menge der Umwandlungsproducte der karyolytischen Kerne zunehmen muss. Dass, wie von Limbeck angiebt, eine Zunahme der Blutplättchen in anämischen Zuständen als ein gutes Zeichen für den Eintritt der Regeneration angesehen werden muss, lässt sich auf dieselbe Weise erklären. Nach Deetjen haben die Plättchen amöboide Bewegung.

Capitel IV.

Die Entwickelung der Blutkörperchen.

1. Allgemeines.

Ueber die Entwickelung der roten und weissen Blutkörperchen im embryonalen und postembryonalen Leben besteht eine umfangreiche Literatur. Namentlich haben die Fragen: 1. welche von beiden Zellformen die jüngere ist; 2. ob sie einen gemeinsamen Ursprung haben oder ob sie sich unabhängig von einander entwickeln; 3. ob die hämo-

globinhaltigen Zellen aus den hämoglobinfreien hervorgehen oder umgekehrt; 4. in welcher Weise die kernhaltigen Roten ihren Kern verlieren, um kernlose Blutkörperchen zu werden; 5. ob die polychromatischen roten Blutkörperchen als Regenerationszellen oder als Degenerationszellen aufzufassen sind, und endlich 6. ob die Leukocyten getrennten oder gemeinsamen Ursprungs sind und in welchem Verwandtschaftsverhältnisse die einzelnen weissen Blutkörperchen zu einander stehen, — zu lebhaften Discussionen geführt. Durchmustert man die lange Reihe von Untersuchungen, welche zur Klärung dieser Fragen vorgenommen worden sind, dann muss man v. Limbeck beistimmen, dass die Ueberzahl der Autoren gleichartiges gesehen hat, und dass sie nur in der Deutung ihrer Befunde von einander abweichen. Giebt es nun einen Maassstab, mit Hilfe dessen man unterscheiden kann, welche Deutung berechtigt ist und welche nicht? Einen solchen giebt es in der That. Nach meiner Meinung gelten die Gesetze der allgemeinen Histologie auch für die Blutzellen; und je mehr sich die auf Grund sicherer Befunde aufgestellten Blutentwickelungstheorien mit denjenigen Theorien in Einklang bringen lassen, welche für die allgemeine Anatomie und Physiologie der übrigen Gewebe aufgestellt werden konnten, um so mehr spricht für die Richtigkeit der ersteren. Es lässt sich deshalb an dieser Stelle nicht umgehen, in das Gebiet der allgemeinen Biologie abzuschweifen und mit wenigen Worten an die Theorien zu erinnern, welche über die Entwickelung aller Zellen aus einander aufgestellt worden sind. Doch soll dies nur soweit geschehen, als es für das Verständnis der Blutentwickelungstheorien nötig erscheint. Wir lehnen uns dabei an die allgemeine Anatomie und Physiologie von Oscar Hertwig an, dessen Theorie der Biogenesis die Beobachtungen, die beim Studium der Blutentwickelung gemacht werden, ohne Zwang erklärt.

Ueber die Continuität im Entwickelungsprocess, d. h. über die Art und Weise, wie einerseits die Arteigenschaften der Eltern auf das befruchtete Ei übergehen, andererseits, wie dieses zum entwickelten Individuum heranwächst, besteht eine Reihe von Hypothesen, von denen die neueren bestrebt sind, sich mit den Ergebnissen der allgemeinen Anatomie und Biologie in Einklang zu halten und nur auf Grund dieser weiter zu bauen. Die Entwickelung des Individuums beginnt mit der Eizelle. Nur diese ist nach Hertwig das elementare Lebewesen, welches alle der Art eigentümlichen Eigenschaften und Merkmale in sich vereinigt. Potentia kann aus der befruchteten Eizelle jede, auch die specialisirteste Organzelle desselben Tieres werden; es ist jedoch die Eizelle der einen Tier- und Pflanzen-Art nicht identisch mit der Eizelle einer anderen Art. Folglich stimmt auch eine Gewebszelle, etwa eine Muskelzelle, der einen Tierart nicht mit der entsprechenden Zelle einer anderen Art streng überein. Wenn auch die eine Artzelle nicht in die andere übergehen kann, so hat doch die Annahme sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich, dass die Eizellen — welche die Entwickelung jeder Pflanze und jedes Tieres beginnen — von einer Urzelle abstammen, die alle — jetzt verschiedenen — Art-

eigenschaften einmal in sich vereinigte; ähnlich wie die befruchtete Eizelle jeder jetzt lebenden Tierart bereits die Anlagen für jede sich — unter dem Einfluss äusserer und innerer Ursachen — aus ihr entwickelnde Organzelle enthält. In Folge dessen darf keine jetzt lebende Zelle und kein jetzt lebender, einzelliger Organismus als hypothetische Urzelle angesehen werden. Der Träger der Arteigenschaften (der Erbmasse, des Idioplasmas von Naegeli) ist nach Hertwig, Strassburger u. A. der Kern, in dem sie freilich noch nicht morphologisch nachgewiesen worden sind, und von welchem sie nur ein kleiner Teil sein können. Durch die Teilung der befruchteten Eizelle geraten die Abkömmlinge derselben räumlich und zeitlich unter ungleiche Bedingungen, wodurch die verschiedenen Entwickelungsformen, die Gastrula, die Keimblätter und die aus diesen hervorgegangenen Organe entstehen. Das specifische Protoplasma der Zellen, die Muskelsubstanz, die Drüsen-, die Nervensubstanz, also diejenigen Substanzen, welche die eigentlichen Zellen morphologisch und physiologisch von einander unterscheiden, fasst Hertwig als Protoplasmaproduct auf. Dieses ist „eine vergängliche Substanz, gebildet von der Zelle unter dem Einfluss des Idioplasmas als Reaction auf bestimmte Reizursachen, eine Substanz, welche häufig nur so lange Bestand hat, als die Ursachen andauern, in deren Folge sie im Zellenorganismus entstanden sind". Die Ursprungszelle jeder specifischen Organzelle ist also eine indifferente Zelle. Je weiter diese in der Entwickelung zurückliegt, um so grösser ist ihre Fähigkeit, Zellen mit verschiedenen Protoplasmaproducten zu bilden. Bei niederen Tieren geben specifische Zellen die ihnen eigentümlichen Eigenschaften zuweilen so weit wieder auf, dass sie zu indifferenten Zellen werden können — wenn die Bedingungen, unter denen sie gelebt haben, sich ändern —. Sie sind als solche sogar im Stande, bei Verlust eines ganzen Gliedes oder Organs, dieses mit allen seinen verschiedenen Organzellen — ähnlich wie die Zellen einer Knospe — wieder neu zu bilden. Eine Gewebszelle, wie z. B. die Muskelzelle, bildet zwar, wenn sie sich vermehrt, immer wieder eine Muskelzelle. Sie ist jedoch auf jeden Fall einmal — wenn man in der Entwickelung weit genug zurückgeht — aus einer Zelle hervorgegangen, die noch keine Muskelzelle, sondern noch eine indifferente Zelle des mittleren Keimblattes war. Als Muskelzelle können wir sie aber erst von dem Augenblick an bezeichnen, wo sie ihr specifisches Protoplasmaproduct, hier die Querstreifung, besitzt.

Gehen wir nun zu den roten Blutzellen über, so bestehen auch diese, wie jede andere Gewebszelle, bei allen Wirbeltieren aus Kern und Protoplasma, wobei auch dieser Kern das Idioplasma besitzt; während das Protoplasma als Protoplasmaproduct das den roten Blutkörperchen specifische Hämoglobin enthält. In derselben Weise bestehen die weissen Blutkörperchen aus dem Kern und dem für die Leukocyten specifischen Protoplasmaproduct, als welches sich morphologisch vielleicht einmal die verschiedenen Granulationen erweisen werden, physiologisch die als Schutzstoffe des Körpers dienenden Alexine — deren Anwesenheit im Protoplasma der weissen Blutkörper-

chen nachgewiesen worden ist — anzusehen sind. Während nun aus einer Muskelzelle immer nur wieder eine Muskelzelle entsteht, besteht kein Grund zu der Annahme, dass aus einem kernhaltigen, roten Blutkörperchen nicht wieder ein kernhaltiges Rotes werden soll. Dasselbe gilt für die weissen Blutkörperchen. Andererseits jedoch muss das kernhaltige, rote Blutkörperchen, das als Protoplasmaproduct das Hämoglobin besitzt, bei seiner ersten Entwickelung einmal aus einer indifferenten Zelle — des Mesenchyms — hervorgegangen sein, die selbstverständlich — ebenso wie die indifferenten Zellen anderer Keimblätter — das specifische Protoplasmaproduct, also das Hämoglobin, noch nicht gebildet hat. Es ist deshalb müssig zu behaupten, dass die embryonalen, roten Blutkörperchen aus hämoglobinfreien Zellen hervorgegangen sind. Das ist ganz selbstverständlich. Doch ist Voraussetzung, dass die Untersucher, welche diese Behauptung aufstellen, Embryonen aus der allerjüngsten Entwickelungszeit untersucht haben, zu einer Zeit, wo bei den Wirbeltieren Hämoglobin und hämoglobinhaltige Zellen noch nicht gebildet sind, und zwar weder in den Gefässen noch in der als Blutbildungsorgan der jüngsten embryonalen Zeit functionirenden Leber. Derartige indifferente Blutzellen kann man thatsächlich antreffen — siehe Froschblutentwickelung! —. Was den Kern betrifft, der nach Hertwig bei allen Zellen Träger des Idioplasmas ist, so kann keine Blutbildungstheorie zu recht bestehen, welche die Blutkörperchen aus kernlosen Massen sich entwickeln lässt. Der Vergleich mit den anderen Zellen des Organismus weist darauf hin, dass jede Gewebszelle aus der indifferenten Zelle einer früheren Entwickelungsstufe hervorgegangen ist, welche innerhalb bestimmter Grenzen verwandte Zellen mit anderem Protoplasmaproduct hervorbringen kann. Die gemeinsam mit den Blutzellen aus dem Mesenchym entstehenden Zellen sind die Zellen der Bindegewebssubstanz. Da diese nicht aus kernlosen Gebilden hervorgehen können, ist dasselbe von vornherein für die roten Blutkörperchen anzunehmen, selbst wenn die Entstehung dieser aus kernhaltigen Roten nicht nachgewiesen wäre.

Was die weissen Blutkörperchen betrifft, so besteht kein Grund gegen die Annahme, dass sie nicht in ähnlicher Weise wie alle übrigen Zellen aus indifferenten Zellen hervorgegangen sind, die allmählich ihr specifisches Protoplasma gebildet haben. Doch ist zu bedenken, dass alle drei im Blute des entwickelten Individuums circulierenden Leukocytenformen aus indifferenten Zellen entstanden sein müssen, so dass keine von den dreien mit diesen identisch sein kann. Denn die das specifische Protoplasmaproduct der Leukocyten noch nicht besitzende Ursprungszelle muss doch einem früheren Entwickelungsstadium als die bereits im Blute functionierenden angehören. Es schliesst diese Voraussetzung die Möglichkeit aus, dass, wie von einigen Autoren behauptet wird, die Lymphkörperchen die Ursprungszellen der übrigen Leukocyten sind. Wenn man bedenkt, dass gerade die Zellen des Mesenchyms die bildungsfähigsten sind — geben sie doch einer grossen Reihe verschiedener Organe, den knorpeligen und knöchernen Skeletteilen nebst dem Knochenmark, den bindegewebigen Häuten und Sehnen, den Blut-

gefässen mit dem Herzen, sowie den Lymphdrüsen und vielleicht auch der Milz ihren Ursprung —, dann erscheint es sehr wahrscheinlich,sogar notwendig, dass die verschiedenen Leukocyten eine gemeinsame Stammform haben. Dass die fertigen Zellen aus einander hervorgehen, ist unwahrscheinlich, widerspricht auch dem allgemeinen histologischen Gesetz, dass eine Zelle mit einem specifischen Protoplasmaproduct nicht direct in eine Zelle mit anderem Protoplasmaproduct übergehen kann, sondern erst zu einer indifferenten Entwickelungsform zurückgehen muss, um von hier aus zu der Zelle mit dem anderen Protoplasmaproduct zu werden. Zu beachten ist jedoch Folgendes: Die aus Zellen des Mesenchyms hervorgegangenen Bindegewebszellen finden sich überall im Körper. In derselben Weise sind die aus dem gallertigen Mesenchymgewebe entstandenen Lymphknoten (verschiedener Grösse) über den ganzen Körper zerstreut, deren fertige Zellform als Lymphkörperchen aus allen Regionen des Körpers in die Blutbahn gelangen kann. Wenn auch die Zellen des Knochenmarks, ebenso wie die Lymphkoten, Abkömmlinge des Mesenchyms sind, so haben doch die Knochenmarkszellen eine andere Entwickelung als die Lymphzellen und die Milz genommen. Es ist leicht verständlich, dass ein Organ wie das Knochenmark, dessen Hauptfunction die Neubildung reifer Blutzellen ist, — die vermöge ihrer specifischen Energie ganz bestimmte Functionen haben —, selbst aus Zellen besteht, die noch unreif sind und einem Entwickelungsstadium angehören, welches dem der reifen Knochenmarkszellen — id est der normalen roten und weissen Blutkörperchen — vorangeht. In diesem Sinne sind die kernhaltigen, roten Blutkörperchen, die Myelocyten und die einkernigen Eosinophilen als unentwickelte Blutbildungszellen anzusehen, die möglicherweise von einer gemeinschaftlichen Mutterzelle abstammen. Da ferner ein kernhaltiges, rotes Blutkörperchen von Säugetieren unter allen Umständen als eine noch unentwickelte Blutzelle anzusehen ist — das kernlose ist das entwickelte —, da andererseits ein Lymphkörperchen, wenn es in der Blutbahn angetroffen wird, den Wert einer entwickelten Zelle haben muss, so ist gegen die Annahme, dass aus kernhaltigen, roten Blutkörperchen unter besonderen Verhältnissen auch Lymphkörperchen entstehen können, vom embryologischen Standpunkte nichts einzuwenden, während die von einigen Autoren behauptete Entstehung kernhaltiger, roter Blutzellen aus Lymphkörperchen embryologisch nicht zu erklären wäre.

Endlich erscheint es notwendig, mit einigen Worten des Zusammenhangs der verschiedenen Leukocytenformen zu gedenken. Wenn man die im Blute des Menschen vorhandenen Leukocyten an ihren Entstehungsorten aufsucht, dann findet man, dass die Lymphocyten an allen möglichen Orten des Körpers entstehen können. Das erklärt sich daraus, dass sie Abkömmlinge der Mesenchymzellen aus der Zeit der Keimblattbildung sind, und dass das mit ihnen denselben Ursprung besitzende Bindegewebe alle Organe mit seinen specifischen Zellen durchdringt. Nun ist aber das Knochenmark ebenfalls ein Abkömmling des Mesenchyms, da ja auch die Knochensubstanz aus dem Zwischengewebe

(Mesenchym) hervorgegangen ist. Wodurch unterscheidet sich nun embryologisch das Knochenmark von den Lymphknoten? Sowohl die Lymphkoten, als auch das lockere Bindegewebe, als auch das Knochengewebe sind Abkömmlinge des gallertigen Mesenchyms. Ihre Zellen haben sich jedoch durch Bildung je eines anderen Protoplasmaproductes zu anatomisch und physiologisch von einander abweichenden, specifischen Zellen entwickelt. Wenn wir annehmen, dass die Lymphkörperchen und die Biudegewebskörperchen in ihrer Entwickelung Schritt halten, dann ist das Knochengewebe auf jeden Fall ein einer späteren Entwickelungsstufe angehörendes Gewebe. Denn die Knochensubstanz entwickelt sich erst secundär, entweder aus dem bereits vorhandenen Bindegewebe oder aus dem Knorpelgewebe, das ebenfalls den Bindesubstanzen angehört. Da für die Entstehung des Knochenmarkes das Vorhandensein eines Knochens Vorbedingung ist, so sind unter allen Umständen die im Knochenmark entstehenden Zellen als spätere Zellen, als Zellen höherer Ordnung, anzusehen, die aus den Bindesubstanzzellen des Knochens hervorgegangen sind, nachdem diese bereits anderen Zellen ihren Ursprung gegeben haben. Da alle Teile des Körpers von grösseren oder kleineren Lymphknoten durchwachsen sind, ist es selbstverständlich, dass auch das Knochenmark welche besitzt, so dass man in diesem alle unreifen und reifen Blutkörperchen finden kann, von denen sich unter normalen Verhältnissen nur die letzteren ins Blut begeben. Der Umstand, dass die Lymphkörperchen in ihrer morphologischen Entfaltung auf einer früheren Stufe stehen geblieben sind, bringt es mit sich, dass sie, wie die Zellen jedes jungen, entwickelungsfähigen Gewebes, ausserordentlich reproductionsfähig sind. Denn die Regenerationsfähigkeit ist ja für jede Zelle um so grösser, je weniger sie specifisch entwickelt und je weniger differenzirt sie ist. So sehr sich die Lymphkörperchen jedoch in allen möglichen, krankhaften Zuständen vermehrt finden, zu den typischen Knochenmarksleukocyten können sie sich doch nicht entwickeln. So kann es kommen, dass sie in pathologischen Zuständen, wie bei der lymphatischen Leukämie und in einzelnen Fällen von perniciöser Anämie, selbst im Knochenmark stark vermehrt sein können, während an den specifischen Knochenmarksleukocyten keine besonders auffallenden Veränderungen wahrnehmbar sind. Die von Ehrlich beschriebenen kleinen Lymphkörperchen, mit Andeutung von neutrophiler Granulation dürften als Zellen aufzufassen sein, welche — ähnlich wie wir es bei roten Blutkörperchen niederer Wirbeltiere noch sehen werden — ihre Entwickelungsgrenze etwas überschritten haben. Als normale Entwickelungsgrenze der Lymphkörperchen sind wohl die grossen Lymphocyten anzusehen, die jedoch, wie es in den Keimcentren der Lymphdrüsen beobachtet worden ist, durch Mitose reproductionsfähig sind. Wie sehr die, die ganze Zellenentwickelung beherrschende, Arbeitsteilung auch bei den Leukocyten durchgeführt ist, erhellt daraus, dass Eigenschaften, die bei höheren Tieren mehreren Leukocytenformen übertragen sind, bei niederen Tieren einer Zellart eigen sind. So sehen wir bei dem Menschen und den anderen höheren Tieren, dass die Lymphkörperchen zwar sehr reich an bak-

tericider Nucleinsubstanz sind, dass sie jedoch keine oder nur — wie neuerdings behauptet worden ist — geringe amöboide Bewegungsfähigkeit besitzen, keine Phagocytose zeigen, auch keine Alexine bilden können. Alle diese Eigenschaften besitzen die protoplasmareichen, dem Knochenmark entstammenden, neutrophilen und acidophilen Leukocyten, sowie die übrigen, aus dem Knochenmark hervorgehenden, hämoglobinfreien Zellen, die als Mikro- und Makrophagen functionieren. Bei niederen Tieren, z. B. bei den Coelenteraten, besitzen die dem Mesenchym direct entstammenden, sternförmigen Zellen einen Kern, viel Protoplasma, sowie amöboide Bewegung und phagocytäre Eigenschaften.

Aus diesen allgemeinen Betrachtungen ergiebt sich, soweit die Leukocyten in Frage kommen, der für die Pathologie des Blutes besonders wichtige Schluss, dass die von Ehrlich seit Jahren verfochtene Behauptung, nach der die biologische Bedeutung des Myeloidgewebes eine weit höhere ist, als die des lymphatischen Apparates, zu Recht besteht. Sie ist die natürliche Folge des verschiedenen Entwickelungsganges der beiden Leukocytenformen.

Bevor wir zur speciellen Blutentwickelung übergehen, soll noch einer eigentümlichen Umbildung roter Blutzellen Erwähnung geschehen, auf die zuerst von Ehrlich, dann von Müller und möglichst eingehend vom Verfasser die Aufmerksamkeit gerichtet worden ist. Es handelt sich um den Zustand des anämischen Blutes, den Ehrlich zuerst als Rückschlag in die embryonale Blutentwickelung bezeichnet hat. Wie wir später sehen werden, unterscheidet sich bei allen Wirbeltieren — auch beim Menschen — das Blut in der jüngsten Zeit des embryonalen Lebens sehr von dem des geborenen Tieres. Beim menschlichen Embryo besteht im ersten Drittel des embryonalen Lebens das Herzblut zum grössten Teil aus grossen kugligen, hämoglobinreichen Zellen mit mehr oder weniger grossem Kern, Zellen, die wir als Metrocyten (Mutterzellen) bezeichnet haben. Später sind neben diesen grossen kernhaltigen Zellen stets kernlose Rote von bedeutender Grösse (Makrocyten), sowie Normoblasten vorhanden. Knochenmark existirt in diesem Stadium noch nicht, die Leber enthält vielfach polychromatische Normoblasten und Megaloblasten (siehe später!). — Wenn sich im zweiten Drittel des embryonalen Lebens das Knochenmark bildet, dann verschwinden die grossen Zellen, und es enthält das Blut nur noch normal grosse Erythrocyten und Normoblasten, während auch das Knochenmark nur Zellen von Erythrocytengrösse besitzt. Auch im postembryonalen Leben haben die Blutkörperchen im Blut nur Erythrocytengrösse, ebenso die kernhaltigen Roten des Knochenmarks. In einigen Fällen schwerer (perniciöser) Anämie jedoch findet man im Blute grosse (kernlose) Makrocyten, und im Knochenmark neben stark vermehrten Normoblasten häufig zahlreiche (grosse, kernhaltige) Metrocyten und Megaloblasten, Zellen, welche morphologisch und färberisch mit den embryonalen roten Blutkörperchen (fast ganz) übereinstimmen. In diesen Fällen schwerer, meist zum Tode führender Anämie haben die kernhaltigen Roten des Knochenmarks ihren normoblastischen Typus verlassen und den embryonalen, megaloblastischen ange-

nommen. Diese grossen Zellen kommen teils ohne, teils sogar mit Kern ins Blut, sodass man bei perniciöser Anämie Blutpräparate sehen kann, welche den von zwei- bis dreimonatlichen Embryonen stammenden täuschend ähnlich sind. Bei diesem Rückschlag in die embryonale Blutentwickelung handelt es sich nach meiner Meinung um folgenden Vorgang: Der Entwickelungsstufe des menschlichen Embryo von 2 bis 3 Monaten entsprechen als Blutkörperchen die, hauptsächlich der Leber, aber wohl auch den Gefässendothelien entstammenden, Metrocyten und Makrocyten. Mit dem Heranwachsen des Embryo, sowie mit dem gleichzeitigen Hervortreten des Knochenmarks als alleinigen Blutbildungsorgans für die roten Blutkörperchen, nehmen dessen kernhaltige Blutbildungszellen die Grösse der, für den allmählich erreichten Entwickelungszustand notwendigen, Erythrocyten an. Unter gewissen, noch unbekannten pathologischen Zuständen jedoch verliert das Knochenmark seine Fähigkeit, die dem erwachsenen Menschen entsprechenden Blutkörperchen von normaler Grösse zu bilden. Es bringt die grossen Zellen hervor, die bei dem zweimonatlichen Embryo die regelmässigen Blutzellen sind, von diesem jedoch nicht im Knochenmark — das noch nicht existirt —, sondern in den embryonalen Blutbildungsorganen (Blut und Leber) erzeugt werden. Wir haben also in diesen Fällen schwerer Anämie zwei pathologische Zustände von einander zu unterscheiden, erstens das Auftreten von embryonalen roten Blutkörperchen im Blut und Knochenmark, und zweitens die Heterotopie, die darin besteht, dass die megaloblastischen Blutzellen, die beim jungen Embryo von anderen Blutbildungsorganen als dem Knochenmark gebildet sein müssen, beim Erwachsenen in diesem entstehen. Die megaloblastischen Blutkörperchen werden beim perniciös Anämischen zu einer anderen Function verwendet, als es im embryonalen Blute geschieht. Sie werden mit dem Blutstrom durch den Lungenkreislauf getrieben, wo sie wohl zur Sauerstoffaufnahme verwendet werden, während dieselben Zellen, wenn sie normal im Blute des jungen Embryo vorhanden sind, nicht zur Aufnahme von Atmungsluft Verwendung finden, da ja vor der Geburt eine Atmung durch die Lungen noch garnicht stattfindet.

Als Gegenstück zu diesem Rückschlag in die embryonale Blutentwickelung des anämischen Knochenmarks lässt sich die Beobachtung auffassen, dass man im Blute junger Froschlarven und Hühnerembryonen, neben den kernhaltigen roten Blutkörperchen — die ja bei diesen Wirbeltieren die normalen Blutzellen sind —, zuweilen auch kernlose Rote, freilich in sehr geringer Menge, gewissermaassen als Curiosum, finden kann. In diesen Fällen hat sich ein Blutkörperchen, wenn man so sagen will, voreilig zu einer Form entwickelt, wie sie den niederen Wirbeltieren nicht zukommt. Es geht aber daraus hervor, dass die Blutbildung bei den niederen Wirbeltieren nicht principiell von der der Säugetiere abweicht. Man könnte eine derartig voraneilende Blutentwickelung mit der Theratombildung in den Ovarien vergleichen.

Nach diesen allgemeinen Ausführungen soll im Folgenden

2. die specielle Entwickelung der Blutkörperchen

abgehandelt werden.

Wenn man das Blut von Wirbeltierembryonen mit dem der erwachsenen Tiere vergleicht, dann fällt vor Allem auf, dass in allen Wirbeltierklassen das Blut der erwachsenen Tiere sich von dem der jungen Embryonen unterscheidet. Vergleicht man die jungen, embryonalen Blutzellen nicht mit den erwachsenen derselben Tiergattung, sondern mit den embryonalen anderer Tierklassen, so findet man, dass die Blutzellen sehr junger Embryonen der verschiedenen Tierklassen grosse Aehnlichkeit mit einander haben, derart, dass es Mühe machen kann, das Blut eines Schweineembryo von 2 cm Länge von dem eines bebrüteten Hühnereies vom 4. Tage zu unterscheiden. Ferner kann man sich leicht durch systematische Untersuchung junger Embryonen überzeugen, dass die hämoglobinhaltigen Zellen früher im Blute angetroffen werden als die Leukocyten.

Gehen wir in Kürze die Blutentwickelung zunächst der niederen Wirbeltiere durch, so hat beim Neunauge Bizzozero gezeigt, dass zur Blutbildung weder das Knochenmark noch die Milz notwendig ist, dass bei diesem als hämatopoetisches Organ die Spiralklappe des Darms anzusehen ist. Hier werden nach Glio-Tos rote und weisse Blutkörperchen gebildet, und zwar aus einer gemeinsamen Mutterzelle des Parenchyms. Diese wäre demnach als eine indifferente Zelle zu bezeichnen.

Beim Hai sind, wie Verfasser sich überzeugen konnte, die Blutverhältnisse der embryonalen Zeit sehr einfach. Der erwachsene Hai hat ein rotes Blutkörperchen, welches dem des Frosches ähnlich ist und sich nur in der Grösse von diesem unterscheidet. Es ist länglich und hat einen nicht sehr grossen Kern. Dieses Aussehen haben seine Blutkörperchen bereits in der letzten Zeit der embryonalen Entwickelung. Dagegen besteht das Blut des Haiembryo von 3—4 cm Länge aus flachen, kreisrunden Blutkörperchen mit einem mehr oder weniger grossen Kern, der zuweilen Mitosen zeigt. Diese runden Zellen gehen allmählich in die gewöhnliche, längliche Form über. Dann treten auch hämoglobinfreie Leukocyten, namentlich Lymphkörperchen, im Blute auf.

Beim Frosch sind die Verhältnisse complicirter. Untersucht man an Schnitten die Froschlarve zu einer Zeit, wenn sie die Eihülle noch nicht gesprengt hat, dann findet man sowohl innerhalb des Herzens als auch in den Gefässen kuglige, mit Dotterkügelchen und feinkörnigem, schwarzem Pigment angefüllte Zellen mit Kern und Kernkörperchen, zuweilen in Mitose. Derartige kuglige, isolirte Dotterzellen findet man auch in Hohlräumen der Dottermasse, aus der sich später die Bauchorgane entwickeln. Aus denselben Dotterzellen besteht auch die Gefässwand, sodass sich in diesem Stadium der Entwickelung die Gefässzellen von den freien Blutzellen nur dadurch unterscheiden, dass die ersteren zusammenhängen, die letzteren freie Kugeln bilden. Werden die Froschlarven durch Sprengung der Eihülle frei, und zeigt sich ein

Ansatz von Schwanzbildung, dann verlieren die freien Blutzellen ihre Dotterkugeln, die schon vorher bedeutend kleiner und spärlicher geworden sind. Mitosen sind auch jetzt noch häufig. Wenn die Dotterkugeln aus den übrigen Gewebszellen fast verschwunden sind, sind auch die Blutzellen frei davon. Je dotterärmer die Blutzellen werden, um so stärker färben sie sich mit sauren Farbstoffen; sie sind also zu den hämoglobinhaltigen Zellen zu rechnen. Allmählich nehmen dann in der weiteren Entwickelung die noch runden Blutkörperchen, ähnlich wie die des Haies, die längliche Form an. Mehr und mehr treten auch im Blute hämoglobinfreie Zellen, hauptsächlich Lymphkörperchen — doch auch granulirte, und zwar vielfach einkernige, eosinophile Zellen — auf. Die Dotterzellen in den Blutgefässen sind als noch indifferente Ursprungszellen der roten Blutkörperchen anzusehen.

Sehr instructive Bilder giebt das Hühnerblut, welches man sich von bebrüteten Hühnereiern dadurch verschaffen kann, dass man nach Entfernung der Kalkschale des Hühnereies, an einer Seite, durch die Schalenhaut hindurch, ein Blutgefäss des Hühnerembryos ansticht und das herausquellende Blut zwischen zwei Deckgläschen durch Capillarität einziehen lässt, die man dann von einander entfernt und wie gewöhnlich behandelt. Ueber die Blutkörperchen sei nur so viel angegeben, dass das Blut, etwa vom dritten Tage ab, aus kugligen, hämoglobinhaltigen Zellen besteht, welche allmählich durch die definitiven, flachen, länglichen, kernhaltigen Roten ersetzt werden. Von hämoglobinfreien Zellen finden sich in der ersten Zeit den Lymphkörperchen ähnliche Formen, die mit den Kernen der hämoglobinhaltigen Zellen verwandt zu sein scheinen, wahrscheinlich zum Teil aus ihnen hervorgehen. Granulirte, und zwar grobgranulirte Zellen werden erst nach Entwickelung der Blutbildungsorgane angetroffen. Diese, namentlich Milz und Knochenmark, besitzen die jüngsten embryonalen Formen noch, wenn dieselben aus dem Blute fast verschwunden sind. Sie enthalten ferner grosskernige, den Megaloblasten ähnliche Zellen, sowie grobgranulirte, acidophile Zellen. Einkernige, den Lymphkörperchen ähnliche Zellen konnten vom Verfasser in den Blutbildungsorganen, jedoch weniger häufig, angetroffen werden.

Bei den Säugetieren ist die Entwickelung der Blutzellen bedeutend verwickelter und zwar besonders deshalb, weil sich mehrere Organe in verschiedener Weise an der Blutbildung beteiligen. Mit Rücksicht auf die roten Blutkörperchen muss man, nach unseren Untersuchungen, zwei Stadien in der Blutentwickelung unterscheiden. Der Markstein zwischen beiden ist die Bildung des Knochenmarks. Das erste Stadium, welches innerhalb des embryonalen Lebens liegt, reicht von dem ersten Auftreten von Blutzellen bis zu dem Zeitpunkt, wo sich Knochen mit dem Knochenmark gebildet haben. Das zweite Stadium umfasst die Zeit von der Entwickelung des Knochenmarks bis zum Tode. Dieses zweite Stadium der Blutentwickelung ist also viel länger als das erste, es ist das definitive, während das erste als das provisorische zu bezeichnen ist. Deshalb unterscheiden wir eine prämedulläre Blutentwickelungsperiode von einer medullären. In

der prämedullären Periode spielen die hämoglobinfreien (weissen) Blutkörperchen eine unbedeutende Rolle. Die Blutzellen sehr junger Säugetiere — von $^1/_2$ bis 1 cm Länge — sind ausschliesslich hämoglobinhaltig und entsprechen den als Metrocyten I. und II. Generation bezeichneten Zellen (Taf. IV 1). Die Metrocyten erster Generation zeigen zuweilen — z. B. bei der Maus — ausserordentlich viel Karyomitosen, sodass es kaum ein geeigneteres Präparat geben kann, um Mitosen in Blutkörperchen zu studieren, als die roten Blutkörperchen eines sehr jungen Mäuseembryo. Die Metrocyten zweiter Generation, d. h. diejenigen mit kleinem, meist dichtem Kern, zeigen normalerweise keine Mitose, doch findet man in einzelnen dieser Zellen zwei Kerne. Die kernlosen Roten dieser Embryonalzeit, die auftreten, wenn die Metrocyten erster Generation verschwinden, haben vielfach Makrocytengrösse, da sie durch Karyolyse aus den Metrocyten entstanden sind. So constant das Blutbild in der postembryonalen Zeit ist, so schnell wechselt die Blutzusammensetzung bei jungen Embryonen. Eine Zunahme von 1 cm in der Grösse des Embryo verändert das Blutbild in erheblicher Weise und zwar derart, dass allmählich bis zum Ende des ersten Drittels des embryonalen Lebens die Zahl der Metrocyten abnimmt, die kernlosen Roten jedoch in grösserer Menge entstehen, unter denen zuerst die Makrocyten, schnell aber die Erythrocyten vorherrschen. Auch orthochromatische und namentlich polychromatische Normoblasten finden sich während der ganzen Embryonalzeit im Blute. Wenn die Kerne der kernhaltigen roten Blutkörperchen schwinden, findet man besonders im Blute der Maus basophile Granulation in den Erythrocyten. Zu bemerken ist ferner, dass sowohl die kernhaltigen als auch die kernlosen Roten der prämedullären Blutentwickelungsperiode (und zwar nicht blos die besonders grossen Formen, sondern das Gros der Zellen), grösser sind als später, und dass sie ihre normale — postembryonale — Grösse in dem Zeitpunkt erreicht haben, wenn das Knochenmark gebildet ist, also beim Menschen etwa im vierten embryonalen Monat.

Von Leukocyten ist während der jüngsten embryonalen Zeit — soweit unsere Untersuchungen zurückreichen — im Blute fast nichts zu finden. Man findet zwar den Leukocyten ähnliche Zellen, ihre Grösse entspricht aber regelmässig der Grösse des Kerns der kernhaltigen Roten, so dass sie wohl meist als durch Austritt freigewordene Kerne anzusehen sind. Lymphkörperchen, welche denen des erwachsenen Säugetiers entsprechen und ein basophiles Protoplasma besitzen, werden zuerst bei (menschlichen) Embryonen von 6 cm Länge angetroffen. In demselben Alter konnten auch einige, wenige, feingranulierte Zellen, jedoch mit nur einem Kern, also Myelocyten, im Blute gefunden werden. Ein Embryo von 8 cm besitzt bereits ausser Lymphkörperchen Myelocyten und multinucleäre Neutrophile. Eosinophile Zellen konnten zwar beim Schwein des entsprechenden Alters, jedoch noch nicht beim Menschen nachgewiesen werden. Bei diesem nehmen vom fünften Monat des embryonalen Lebens die multinucleären Neutrophilen zu, die — nicht zahlreichen — Myelocyten verschwinden allmählich wieder aus dem Blute, so dass bei der Geburt einkernige Neutrophile selten sind.

Die Lymphkörperchen, die am frühesten angetroffen werden, bleiben während der ganzen embroynalen Entwickelungszeit zahlreicher als die granulirten Zellen. Auch grosse Lymphocyten finden sich im Blute.

Unmittelbar vor der Geburt besteht also das Blut vorwiegend aus orthochromatischen, kernlosen, roten Blutkörperchen, die reich an Hämoglobin sind; ferner finden sich noch einzelne polychromatische, kernlose Rote und hin und wieder ein — meist polychromatischer — Normoblast. Von Leukocyten nehmen die granulationslosen Zellen — die Lymphkörperchen und auch grosse Lymphocyten — den Vorrang ein, die gewöhnlich drei- bis viermal zahlreicher sind als die multinucleären Neutrophilen. Eosinophile Zellen sind an Zahl gering, zuweilen begegnet man einem Myelocyten.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Studium der Blutbildungsorgane. Wenn auch beim Neunauge und beim Frosch Blutkörperchen in den Gefässen bereits gefunden werden, wenn noch nicht diejenigen Organe gebildet sind, die später als Blutbildungsorgane dienen — auch nicht die Leber —, so ist es doch diese, welche, wie lange bekannt ist, in der ersten Hälfte des embryonalen Lebens, und zwar während der prämedullären Zeit, einen bedeutenden Anteil an der Blutneubildung hat.

α) Die Leber, die als dunkelroter, kugliger Körper bei den jüngsten Embryonen fast die ganze Bauchgegend ausfüllt, enthält während der ersten Zeit fast dieselben Zellen wie das Herzblut, also Metrocyten erster und zweiter Generation. Sehr bald treten jedoch auch kleinere, kernhaltige Rote mit meist polychromatischem Protoplasma auf, und zwar namentlich von dem Zeitpunkte ab, wo im Herzblute die Zahl der orthochromatischen, kernlosen Roten zunimmt. Für die Leber charakteristisch ist, dass, namentlich in der ersten Zeit, die polychromatischen Normoblasten ausserordentlich häufig mehrere Kerne besitzen. Diese zeigen sehr wenig Mitose, die Teilung ist meist eine directe, zuweilen findet man sogar Knospung. Ferner ist das Leberblut aller Säugetierembryonen dadurch bemerkenswert, dass viele kernhaltige Rote Megaloblastengrösse besitzen, deren Protoplasma zuweilen stark die Polychromasie zeigt, so dass einzelne dieser Zellen an grosse Leukocyten, andere, besonders grosse Formen, an Reizungsformen erinnern.

Ausser den hämoglobinhaltigen Zellen mit und ohne Kern besitzt das Leberblut auch hämoglobinfreie Leukocyten. Es finden sich bereits beim (menschlichen) Embryo von 6 cm Länge ein- und mehrkernige Zellen mit neutrophiler Granulation, auch eosinophile Zellen mit nur einem Kern und — bei Triacidfärbung — nicht roter, sondern violetter Granulation. Von granulationslosen Zellen sind Lymphkörperchen und grosse einkernige Zellen vorhanden, die sich durch starke Basophilie des nicht sehr breiten Protoplasmas auszeichnen. Es sind dieselben Zellen, die wir oben als Megaloblasten oder Abkömmlinge von diesen angesprochen haben. Ferner besitzt die Leber die als Makrophagen bezeichneten, grossen Zellen mit kleinem Kern und gelblichen, groben Pigmentkörnern im Protoplasma. Selbst noch bei einer Embryogrösse

von 27 cm bildet die menschliche Leber noch ein sehr mannigfaltiges Bild. Von hämoglobinhaltigen Zellen besitzt sie ortho- und polychromatische Erythrocyten und Normoblasten, zuweilen auch sehr grosse Megaloblasten, mit oft einem grossen oder mehreren kleinen Kernen. Auch zahlreiche hämoglobinfreie Zellen werden angetroffen, und zwar nicht blos ein- und mehrkernige Neutrophile von zuweilen — namentlich Myelocyten — erheblicher Grösse, auch zahlreiche Eosinophile mit (häufiger) einem Kern, einige Mastzellen, Lymphkörperchen und grosse Lymphocyten werden in ziemlich reichlicher Menge gefunden. Allmählich nehmen die verschiedenen Blutzellenformen ab. Es ist hieraus ersichtlich, dass das embryonale Leberblut zum Teil Aehnlichkeit mit dem Knochenmark — siehe später — haben kann. Charakteristisch für Leberblut ist immer der Reichtum an polychromatischen, kernhaltigen, roten Blutkörperchen.

β) Die Milz spielt während der embryonalen Zeit als Blutbildungsorgan eine unbedeutende Rolle. Während sie von His bereits bei menschlichen Embryonen von 7 mm im Mesogastrium aufgefunden wurde, bildet sie beim Schwein von 6 cm Länge erst einen schmalen, etwa 2 mm langen, rötlichen Streifen hinter der linken Seite des Magens, wo sie in embryonales Bindegewebe eingeschlossen ist. Im menschlichen Embryo des entsprechenden Entwickelungsstadiums, welches etwa dem Ende des ersten Drittels des embryonalen Lebens — ca. 6—8 cm Länge — entspricht, bildet sie hinter dem Magen ein kleines Dreieck von je 2 mm Länge und 1 mm Breite. Dazu ist sie etwa $^1/_2$ mm dick und hat eine dunkelrote Farbe. Macht man von der herauspräparirten Milz Abstrichpräparate, so erhält man Blutkörperchen, die sehr wenig Charakteristisches zeigen. Während sowohl das gleichaltrige Herzblut als auch das Leberblut noch Metrocyten enthält, findet man in der Milz keine derartigen Zellen. Das Milzblut besteht hauptsächlich aus gewöhnlichen, orthochromatischen Erythrocyten von normaler Grösse. Polychromatische, kernlose Rote sind zwar vorhanden, doch spärlich, Makrocyten und orthochromatische Normoblasten sind selten, während polychromatische Normoblasten, selbst Megaloblasten zahlreich sind. Von hämoglobinfreien Zellen finden sich, neben einigen freien Normoblastenkernen, nur granulationslose Zellen in geringer Menge, die häufiger den Lymphkörperchen, seltener den grossen Lymphocyten entsprechen. Mit zunehmendem Wachstum bleibt das Milzblut, soweit die roten Blutkörperchen in Betracht kommen, dem Herzblut am ähnlichsten, nur dass die Zahl der Normoblasten im Verhältnis zu der der kernlosen Erythrocyten circa dreimal so gross ist, wie im Herzblut. Zudem sind die Normoblasten meist polychromatisch. Was die Leukocyten betrifft, so findet man beim menschlichen Embryo Lymphkörperchen und einige grosse Lymphocyten, daneben auch einzelne Myelocyten und sogar — wenn auch selten — einkernige Eosinophile. Stets überragen jedoch ganz erheblich die granulationslosen Zellen. Dabei ist die Zahl der Leukocyten überhaupt ziemlich bedeutend. Je grösser der Embryo wird, um so zahlreicher werden die granulationslosen Zellen, doch werden noch im letzten Drittel des embryonalen Lebens, bis zur Geburt,

multinucleäre Neutrophile, einige Myelocyten, wenige mehrkernige Eosinophile; und von hämoglobinhaltigen Zellen, neben den gewöhnlichen, orthochromatischen Erythrocyten, ziemlich viel, meist polychromatische Normoblasten gefunden. Die charakteristischen Zellen des Milzblutes sind also die granulationslosen Lymphocyten, ebenso wie die des Herzblutes die gewöhnlichen kernlosen Roten und die des Leberblutes die polychromatischen, kernhaltigen roten Blutkörperchen sind.

γ) Das Knochenmark entwickelt sich etwas später als die Milz, beim Schwein erst etwa um die Mitte des embryonalen Lebens, beim Menschen etwas früher, etwa zwischen dem dritten und vierten Monat. Die Entwickelung der Knochenmarkszellen ist deshalb von besonderem Interesse, weil — beim Menschen — bis zum Ende des zweiten Monats, d. h. so lange, wie noch keine Knochensubstanz vorhanden ist, keine Anzeichen vorliegen, welche darauf hinweisen, dass das Knochenmark das wichtigste Blutbildungsorgan werden würde. Beim menschlichen Embryo von 6 cm Länge enthält der farblose Saft, den man aus dem freipräparirten Oberschenkel herauspressen kann, wenig körperliche Elemente. Die wenigen Zellen des Saftes sind meist kernlose Rote; hin und wieder findet sich ein orthochromatischer Normoblast. Bei einer Embryogrösse von 8 cm sieht man in der Mitte des langen Röhrenknochens einige wenige, rote Punkte. Bringt man sie unter das Mikroskop, so erkennt man Zellen, die dem Herzblut dieses Alters sehr ähnlich sind, jedoch ist die Zahl der kernhaltigen Roten im Verhältnis grösser als im Herzblut. Allmählich entwickelt sich in der Mitte der Diaphyse eine rote Linie, senkrecht zur Achse des Knochens. Mit dem Grösserwerden des Embryo teilt sich die Mittellinie in zwei parallele Linien; diese rücken nach den Epiphysen zu auseinander und lassen eine helle Partie in der Mitte zwischen sich frei, während die roten Linien allmählich bis zu den Epiphysen reichen. In der zweiten Hälfte des embryonalen Lebens ist das ganze Knochenmark rot. Erst einige Zeit nach der Geburt tritt gelbes Mark auf. Beim 12 cm langen Menschenembryo ist die Zahl der kernhaltigen Roten im Verhältnis grösser als vorher; sie sind vielfach orthochromatisch, doch sind auch zahlreiche polychromatische vorhanden. Metrocyten findet man sehr selten. Von Leukocyten finden sich noch sehr wenig, am meisten noch den Lymphkörperchen ähnliche Zellen. Also auch in diesem Stadium kann das Knochenmark noch nicht als Blutbildungsorgan gelten. Bei 16 cm Embryogrösse sind bereits 1 pCt. aller Zellen Myelocyten; ebenso kann man schon einkernige Eosinophile und einzelne multinucleäre Neutrophile finden. Daneben sieht man granulationslose Zellen, meistens Lymphkörperchen, etwa doppelt so viel wie granulirte Zellen. Makrophagen finden sich schon jetzt in ziemlicher Menge, fast ebensoviel wie Myelocyten. Mit zunehmendem Wachstum, etwa von 19 cm Embryolänge an, treten im Knochenmark immer mehr die ihm eigentümlichen Zellformen auf. Während das Verhältnis der kernlosen zu den kernhaltigen Roten dasselbe ist wie vorher (ca. 50 : 1), von denen die orthochromatischen Normoblasten fast die Hälfte der polychromatischen betragen, sind bereits die hämoglobinfreien Zellen zahlreicher, als in allen anderen

Blutbildungsorganen. Man findet jetzt bereits 6 pCt. Leukocyten. Die grössere Hälfte derselbe besteht schon aus Myelocyten, die andere Hälfte setzt sich aus Lymphkörperchen, grossen Lymphocyten, grossen mononucleären Zellen (Ehrlich), zuweilen mit etwas lappigem Kern, zusammen. Eosinophile und multinucleäre Neutrophile sind noch selten.

Bereits in diesem Alter ist man also im Stande, Abstrichpräparate von Herzblut, Blut aus der Leber, Milz und Knochenmark zu unterscheiden. Im Herzblut übertreffen die gewöhnlichen Erythrocyten alle anderen Zellen, während das Leberblut die meisten kernhaltigen, meist polychromatischen Roten enthält. Milz und Knochenmark, bei denen das Verhältnis der kernlosen zu den kernhaltigen Roten fast dasselbe ist, kann dadurch von einander getrennt werden, dass in der Milz die granulationslosen Lymphocyten, im Knochenmark die granulirten Myelocyten vorherrschen. Doch darf nicht unerwähnt bleiben, dass bei Embryonen derselben Grösse zuweilen nicht unbeträchtliche Verschiedenheiten in dem relativen Verhältnis der einzelnen Zellformen gefunden werden. Etwa um den fünften Monat herum enthält das Knochenmark diejenigen Zellformen, die es auch nach der Geburt besitzt: Ausser normalen, kernlosen Erythrocyten zahlreiche Normoblasten, und zwar sowohl kleinkernige orthochromatische als auch polychromatische mit meist grösserem Kern, daneben Uebergänge zwischen diesen beiden. Megaloblasten, die nach der Geburt selten sind, findet man auch jetzt nicht häufig. Von Leukocyten sind Myelocyten und multinucleäre Neutrophile reichlich vorhanden, ein- und mehrkernige Eosinophile in wechselnder Zahl. Von granulationslosen Leukocyten sind Lymphkörperchen zahlreich, etwas seltener grosse, einkernige Zellen, ferner Makrophagen. Je mehr die Zeit der Geburt heranrückt, um so mehr treten von den kernhaltigen Roten die orthochromatischen hinter die polychromatischen zurück.

Dass das Auftreten des Knochenmarks als Blutbildungsorgan für die Blutzusammensetzung von grosser Bedeutung ist, und dass eine Trennung in eine prämedulläre und medulläre Blutentwickelungsperiode berechtigt ist, ergiebt sich aus Folgendem:

1. Die roten Blutkörperchen des Herzblutes haben mit der Entwickelung des Knochenmarks die Grösse der normalen roten Blutkörperchen erreicht. Vorher sind sie grösser als die normalen Blutzellen, und zwar um so mehr, je jünger der Embryo ist.

2. Da die normalen roten Blutkörperchen orthochromatisch sind, müssen ihre Ursprungszellen, die Normoblasten, ebenfalls orthochromatisch sein. Es sind also nur die orthochromatischen, kleinkernigen Normoblasten die Vorstufen der normalen roten Blutkörperchen. Allein das Knochenmark besitzt von allen Blutbildungsorganen eine zur Regeneration der orthochromatischen, kernlosen Roten genügende Anzahl orthochromatischer Normoblasten. Wenn diese vom letzten Drittel des embryonalen Lebens ab seltener werden, so erklärt sich dies durch die Annahme, dass das Erneuerungsbedürfnis der gewöhnlichen Roten unter normalen Verhältnissen ein geringes ist.

3. Was die weissen Blutkörperchen betrifft, so finden sich zwar

Lymphocyten schon vor der Entwickelung des Knochenmarks im Herzblut; feingranulirte Zellen jedoch, welche die Hauptmasse der Blutleukocyten ausmachen, trifft man aber erst von der Zeit ab, wo vom Knochenmark aus diese Zellen ins Blut gelangen können. Freilich ist zu berücksichtigen, dass bereits die embryonale Leber, bis zur Geburt, einige granulirte Zellen besitzt.

Das Knochenmark enthält also sämmtliche Zellformen, die im normalen Blute vorkommen. Und auch diejenigen pathologischen Blutzellen, welche im normalen Knochenmark nicht vorgebildet sind, entwickeln sich — wie wir sehen werden — aus pathologisch veränderten Knochenmarkszellen.

Capitel V.

Das normale Blut.

Um das pathologische Blut mikroskopisch beurteilen zu können, muss man das normale kennen. Dieses hat nicht immer dieselbe Zusammensetzung, das Alter spielt eine nicht unerhebliche Rolle dabei. Wir unterscheiden a) das Blut von Frühgeburten, b) das von Kindern, c) das des Erwachsenen.

a) Das Blut von Frühgeburten stimmt mit dem der letzten beiden embryonalen Lebensmonate überein. Kernhaltige, meist polychromatische Rote, hin und wieder mit mehreren Kernen, freie Normoblastenkerne, zuweilen sogar ein Megaloblast, finden sich unter der weitaus überwiegenden Menge normaler Erythrocyten. Ausser den normalen Leukocyten, den mehrkernigen Neutrophilen und mehrkernigen Eosinophilen, nebst den Lymphkörperchen, kann man auch den einen oder anderen Myelocyten, selbst einkernige Eosinophile antreffen. Doch ist die Zahl der anomalen Leukocyten im Verhältnis zu den normalen gering. Ueber die Blutkörperchenmenge junger Frühgeburten liegen bisher keine genaueren Angaben vor. Da Verfasser Gelegenheit hatte, einen menschlichen Embryo von 23 cm Länge zu untersuchen, während das Herz noch schlug, wurden ausser Deckglastrockenpräparaten, über die oben berichtet wurde, noch einige andere Untersuchungen vorgenommen. Die Zahl der kernlosen Roten betrug 3,3 Millionen, der Hämoglobingehalt 80 pCt., das Verhältnis der kernhaltigen Roten zu den kernlosen war 1 : 120, Weisse waren 12500 im Cubikmillimeter. [Mit dem Thoma-Zeiss'schen Apparat wurden in dem mit $^1/_2$proc. Essigsäure verdünnten Blute 40000 Zellen gezählt. Da unter diesen die kernhaltigen Roten, wie es nicht zu vermeiden ist, mitgezählt sind — weil durch die Essigsäure das Hämoglobin aufgelöst wird und die Kerne als Lymphkörperchen ähnliche Gebilde mitgezählt werden —, so

waren diese abzuziehen. Die gefärbten Deckglaspräparate ergaben, dass auf 120 kernlose Rote ein kernhaltiges kam, sodass 1 cmm Blut $\frac{3,3 \text{ Millionen}}{120} = 27500$ kernhaltige Rote enthielt. Diese von 40000 abgezogen, ergaben 12500 Leukocyten.] Die Alkalescenz war dieselbe wie beim Erwachsenen (426,4 mgr NaOH für 100 ccm Blut). Die Zahl der Roten war also gegen die des extrauterinen Lebens vermindert, sie betrug nur $^2/_3$ der normalen (5 Millionen) Menge, während von Hämoglobin $^4/_5$ des normalen (100 pCt.) gefunden wurde. Es enthielt demnach jedes rote Blutkörperchen $^6/_5$ der normalen Hämoglobinmenge. Erwähnt sei noch, dass diese Frühgeburt nie geatmet hat.

b) Das Blut von Kindern bildet einen allmählichen Uebergang von dem embryonalen Blute zu dem des Erwachsenen. Ist ein Kind ausgetragen, dann besitzt es ausser den orthochromatischen, kernlosen, roten Blutkörperchen, deren Zahl meistens vermehrt ist (mehr als 5 Millionen) und die sehr hämoglobinreich sein können, hin und wieder einen, meist polychromatischen Normoblasten und auch wohl einen oder den anderen polychromatischen Erythrocyten. Von neutrophilen Leukocyten findet man neben den gewöhnlichen mehrkernigen zuweilen einen einkernigen, mit rundem oder eingebuchtetem Kern. Auch die grossen Lymphocyten, die man antrifft, haben zuweilen einen lappigen Kern. Es lässt sich aus dem Blute nicht feststellen, ob ein ausgewachsener Neugeborener nach der Geburt geatmet hat oder nicht. Das Blut eines mittelst des Cranioclasten geborenen Kindes enthält, wie sich Verfasser überzeugen konnte, polychromatische Normoblasten und Myelocyten in derselben geringen Menge, wie das Blut von Neugeborenen, die am Leben blieben. Was das Verhältnis der Leukocyten zu einander betrifft, so besitzen gesunde Säuglinge mehr Lymphocyten als multinucleäre Neutrophile. Das Verhältnis stellt sich in der Regel auf 2 Lymphocyten zu einer Neutrophilen, doch habe ich wiederholt nur 12—20 pCt. neutrophile Zellen bei Kindern im ersten Monat angetroffen. Rieder giebt ähnliche Verhältnisse an. Eosinophile Zellen, und zwar mehrkernige, werden gewöhnlich zu etwa 3 pCt. angetroffen, doch kann ihre Zahl bis zu 7 pCt. steigen, während man in anderen Fällen bei Kindern unter einem Jahre nicht mehr als 1—2 pCt., zuweilen noch weniger, zu sehen bekommt. Die multinucleären Neutrophilen nehmen gegen Ende des ersten Jahres allmählich zu, bis auf etwa 40—50 pCt., um die folgenden Jahre in diesem Verhältnis fortzubestehen. In der Regel fand ich erst nach dem zwölften Lebensjahre etwa 60 pCt. mehrkernige Neutrophile. Aus einem Blut mit sehr niederem Gehalt an diesen mehrkernigen Leukocyten kann man demnach in vielen Fällen den Schluss ziehen, dass das Blut einem jungen Kinde angehören muss. Doch darf man aus einem Blute mit 40—50 pCt. mehrkernigen Zellen noch nicht schliessen, dass man das Blut eines älteren Kindes vor sich hat, weil solche Zahlen auch bei Kindern im ersten und zweiten Monat vorkommen können. Unter den Lymphocyten waren bei allen gesunden Kindern jedes Alters 5—10 pCt. grosser Zellen mit teils rundem, teils gelapptem Kern anzutreffen.

c) Das Blut von Erwachsenen (Taf. I Fig. 1) besitzt im normalen Zustande nur eine Form hämoglobinhaltiger und drei Formen hämoglobinfreier Zellen. Ausserdem finden sich regelmässig Blutplättchen. Die einzige Art roter Blutkörperchen ist der orthochromatische, kernlose Erythrocyt von meist gleicher Grösse. Zuweilen finden sich einzelne kleinere Formen, auch Andeutungen von Poikilocytose, doch sprechen derartige leichte Abweichungen noch nicht für pathologisches Blut. Von Leukocyten sind im normalen Blut etwa 72 pCt. multinucleäre Neutrophile, 2—4 pCt. (mehrkernige) Eosinophile und ca. 25 pCt. Lymphkörperchen vorhanden, doch können diese Zahlen in ziemlich weiten Grenzen schwanken, sodass 60 pCt. Neutrophile nichts Seltenes sind. Auch grossen Lymphocyten kann man, wenn auch in geringer Zahl, begegnen. Die meisten Lymphocyten haben ein stark basophiles Protoplasma, jedoch nicht alle, sodass die Vermutung nahe liegt, dass die Lymphkörperchen verschiedenen Ursprungs etwas von einander abweichen. Aus roten Blutkörperchen hervorkommende Blutplättchen erkennt man nur im gefärbten Präparat. Bei Untersuchung mit Oelimmersion, wo man in einem gut verteilten Präparat ca. 500 Erythrocyten im Gesichtsfeld liegen sieht — häufig freilich viel weniger —, soll im Durchschnitt nicht mehr als ein Leukocyt auf einmal zu sehen sein. Durch Schätzung kann man auf diese Weise bei normaler Zahl der Erythrocyten eine etwaige Vermehrung der Leukocyten constatiren, doch muss man bedenken, dass die Mitte des Deckgläschens die meisten Leukocyten zu haben pflegt, da die roten Blutkörperchen, die weniger klebrig als die Leukocyten sind, beim Auflegen der beiden Deckgläschen aufeinander nach den Rändern zuströmen, die Leukocyten jedoch meistenteils in der Mitte bleiben. Man muss also sowohl die Mitte, als auch die Ränder des Präparates durchmustern, besonders dann, wenn man mit der von Ehrlich angegebenen Ocularblende das Verhältnis der Leukocyten zu den Erythrocyten feststellen will.

Anmerkung: Bevor wir zur Besprechung des pathologischen Blutes übergehen, soll in Kürze angegeben werden, in welcher Weise man das procentuale Verhältnis der pathologischen Blutzellen, insbesondere das der Leukocyten, berechnet. Um die Verhältniszahlen der einzelnen Blutkörperchen zu einander angeben zu können, bedarf es tadelloser, gut verteilter und gefärbter Präparate. Mit Hülfe eines beweglichen Objecttisches oder durch freie Verschiebung des Präparates wird eine grosse Zahl von Gesichtsfeldern durchmustert und die Leukocyten jedes Gesichtsfeldes vermittelst eines Striches oder Punktes in beifolgendem Schema angemerkt:

Multinucleäre Zellen	Myelocyten	Eosinophile mehrkernig	Eosinophile einkernig	Mastzellen
Lymphkörperchen	Grosse Lymphocyten	Granulationslose Markzellen		Reizungsformen

Die obere Reihe enthält die granulirten Zellen, die untere die granulationslosen. Wenn man etwa 500 Leukocyten der verschiedenen Formen gezählt hat, bestimmt man die Procentzahlen nach folgendem Schema:

	500
Multinucleäre Zellen . . .	. . %
Myelocyten	. . %
Eosinophile	. . %
Mastzellen	. . %
Lymphkörperchen	. . %
Grosse Lymphocyten . . .	. . %
Granulationslose Markzellen .	. . %
Reizungsformen	. . %

Auch die Normoblasten und Megaloblasten kann man gleichzeitig mitzählen und entweder ihr Verhältnis zu den Leukocyten angeben oder durch Schätzung ihre Verhältniszahl zu den kernlosen Roten bestimmen, was wohl häufiger geschieht.

Capitel VI.

Das pathologische Blut.

A. Allgemeines.

Der mikroskopischen Untersuchung sind nur diejenigen pathologischen Blutveränderungen zugänglich, welche sich an den morphologischen Elementen des Blutes abspielen; die Veränderungen des Blutplasmas entziehen sich bisher jeder mikroskopischen Feststellung. Das in den Gefässen circulirende, aus Plasma und Zellen bestehende Blut steht einerseits in Beziehung zu den die Gefässe umgebenden Geweben, andererseits zu den vom Blut durchströmten Organen. Während anzunehmen ist, dass der Wassergehalt des Plasmas, sowie sein Reichtum an Salzen hauptsächlich durch die Nachbargewebe der Blutgefässe bedingt ist, hängt die morphologische Zusammensetzung des Blutes von dem Zustande der Organe — namentlich des Knochenmarks — ab, durch die das Blut fliesst. Wenn das Blut seine normale morphologische Zusammensetzung hat — also bei 5 Millionen kernloser Roter ca. 10000 Leukocyten, und unter diesen ca. 7000 multinucleäre Neutrophile, ca. 2500 Lymphkörperchen und ca. 300 Eosinophile —, dann muss man annehmen, dass jede dieser Zellen für die ihm eigentümliche Funktion aufs Beste ausgerüstet ist. Ist die Zusammensetzung eine erheblich andere, dann treten im Lebensprocess des Körpers Veränderungen ein, die wohl der veränderten Zusammensetzung des Blutes entsprechen mögen, häufig jedoch zum Untergang des Organismus führen. Die im Blute circulirenden Zellen müssen functionsfähig und reif sein; sie müssen in dem Augenblick, in dem sie aus dem Blutbildungsorgan in die Blutbahn gelangen, ihren unreifen Zustand aufge-

geben haben und in den reifen Zustand eingetreten sein. Um diesen beurteilen zu können, muss man den unreifen Zustand kennen. Deshalb ist es zum Verständnis des pathologischen Blutes notwendig, den Orten nachzuforschen, wo die unreifen Zellen zu finden sind. Was zunächst die roten Blutkörperchen betrifft, so sind, wie wir gesehen haben, die Blutforscher darin einig, dass jedes kernlose Rote aus einem kernhaltigen hervorgegangen sein muss. Das geschieht im extrauterinen Leben vornehmlich im Knochenmark, während die Milz nur wenig kernhaltige Rote besitzt. Im roten Knochenmark finden sich stets neben zahlreichen polychromatischen einige orthochromatische Normoblasten, deren Zahl schwanken kann, von denen jedoch einige immer zu finden sind. Damit aus dem orthochromatischen Normoblasten, der unreifen Knochenmarkszelle, ein orthochromatischer Erythrocyt, als reife Blutzelle, entstehen kann, muss der Normoblast seinen Kern verlieren. Verliert er ihn nicht, dann kann er nicht zum normalen Erythrocyten werden; wächst der Normoblast zum Metrocyt oder Megaloblast heran, und verliert er dann noch seinen Kern, dann entsteht kein Erythrocyt, sondern ein Makrocyt daraus. Es muss auch, damit die Menge der roten Blutkörperchen im Blute constant bleiben kann, für untergegangene Blutkörperchen zur rechten Zeit Ersatz geschaffen werden, was nur durch orthromatische Zellen geschehen kann. Auch muss das kernhaltige Rote im Knochenmark genügende Mengen Hämoglobin in sich aufgenommen haben, damit auch das kernlose Rote genügendes Hämoglobin besitzt. Da das Protoplasma der polychromatischen, kernhaltigen Roten des Knochenmarks ebenfalls Hämoglobin enthält, und da diese Art hämoglobinhaltiger Zellen, unter normalen Verhältnissen, nicht als kernloses Rote in die Blutbahn gelangt, muss man annehmen, dass die polychromatischen, kernhaltigen, roten Blutkörperchen eine weitere Entwickelung durchmachen, über die bisher nichts bekannt ist.

Was die weissen Blutkörperchen betrifft, so besitzen die mehrkernigen Neutrophilen und Eosinophilen amöboide Bewegung, die Lymphkörperchen nicht oder nur im geringen Maasse. Die Bewegungsfähigkeit nebst der Eigenschaft, mehrere Kerne zu besitzen, ist also ein Zeichen der Reife. Denn die Myelocyten, aus denen die multinucleären Neutrophilen hervorgehen, haben so gut wie keine amöboide Bewegung, ebenso wenig die einkernigen Eosinophilen, die ebenfalls zahlreich im Knochenmark vorkommen und die Ursprungsformen der gewöhnlichen eosinophilen Zellen sind. Lymphkörperchen haben keine unreifen Ursprungszellen, denn sie zeigen sich in den Organen, in denen sie gebildet werden, in derselben Form, in der sie im Blute erscheinen. Während die granulirten Zellen auf das Knochenmark als Ursprungsorgan beschränkt sind, finden sich die Lymphkörperchen in der Milz, den Lymphdrüsen, dem Knochenmark, sowie in allen, noch so kleinen, Lymphknoten des Körpers. Bei der Gleichmässigkeit im gegenseitigen Verhältnis, in dem die Leukocyten des normalen Blutes angetroffen zu werden pflegen, scheint es nicht gleichgültig zu sein, ob die eine oder andere Zellform vermehrt oder vermindert ist. Da die Leukocyten nicht nur verschiedener Form und Herkunft sind, sondern auch, so weit

bis jetzt bekannt ist, verschiedene Functionen besitzen — die Lymphkörperchen zeichnen sich durch Reichtum an bactericider Nucleinsäure im Kern aus, während die multinucleären Neutrophilen die Träger der Alexine sind —, muss man annehmen, dass die als normal zu bezeichnende Blutzusammensetzung gewissermaassen eine Gleichgewichtslage vorstellt, die durch eine Reihe vorübergehender oder dauernder Einflüsse gestört werden kann. Die wechselnde Zusammensetzung der Zellen im Blute geht sehr häufig mit einer Veränderung der Zellen in den Blutbildungsorganen Hand in Hand. Die Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes können sowohl die roten als auch die weissen Blutkörperchen, ja selbst beide zu gleicher Zeit, betreffen. Störungen in der Beschaffenheit der roten Blutkörperchen werden als anämische Zustände bezeichnet, Veränderungen der Leukocyten, die eine vorübergehende Vermehrung resp. Verminderung im circulirenden Blute zur Folge haben, nennt man Hyperleukocytosen (oder Leukocytosen) resp. Hypoleukocytosen, während man unter Leukämie eine dauernde Vermehrung der Leukocyten versteht.

B. Die Anämien.

Der Stoffwechsel der den Körper zusammensetzenden Zellen hat zur Voraussetzung, dass der für die Zellen nötige Sauerstoff in genügender Menge im Blute vorhanden ist. Da dieser Sauerstoff an die roten Blutkörperchen gebunden ist, und da jedes Blutkörperchen nur ein bestimmtes Quantum davon in seinem Hämoglobin enthalten kann, ist es erforderlich, dass für jeden Organismus eine bestimmte Menge hämoglobinführender Blutkörperchen vorhanden ist, die von der Zahl der Körperzellen und von der Lebhaftigkeit ihres Lebensprocesses abhängt. So lange mit dem Verbrauch an Blutkörperchen die Neubildung derselben gleichen Schritt hält, befindet sich der Mensch im Atmungsgleichgewicht. Gehen jedoch die Blutkörperchen schneller zu Grunde als eine Neubildung möglich ist, oder treten Störungen im Knochenmark ein, welche eine reguläre Neubildung beeinträchtigen oder überhaupt unmöglich machen, dann tritt eine mehr oder weniger reparable Verarmung des Körpers an Hämoglobin ein. Da die Zusammensetzung des Blutes die augenblickliche Thätigkeit der Blutbildungsorgane, namentlich die des Knochenmarks, ausdrückt, so ist für die Beurteilung des Blutes der Zustand des Knochenmarks von besonderer Wichtigkeit. Soweit die roten Blutkörperchen in Betracht kommen, muss man mindestens drei verschiedene Zustände des Knochenmarks unterscheiden und zwar das normoblastische, das megaloblastische und das aplastische Knochenmark.

1. Das normoblastische Knochenmark. Unter normalen Verhältnissen sind die kernhaltigen Roten im Knochenmark von der Grösse der normalen Erythrocyten; sie bestehen also aus Normoblasten, und zwar zum kleinen Teil aus orthochromatischen, zum grösseren Teil aus polychromatischen. Durch Kernauflösung entstehen aus den orthohromatischen Normoblasten die gewöhnlichen orthochromatischen

Erythrocyten — auch Normocyten genannt —, die man im normalen Blute findet. Die polychromatischen Normoblasten, resp. die aus diesen hervorgegangenen polychromatischen Erythrocyten finden sich bekanntlich unter normalen Verhältnissen nicht im Blute. Das Verhältnis der orthochromatischen zu den polychromatischen Normoblasten im Knochenmark ist erheblichen Schwankungen unterworfen. Es ist anzunehmen, dass im normalen Blute, d. h. wenn der Untergang normaler roter Blutkörperchen mit der Neubildung im Blute Schritt hält, eine verhältnismässig geringe Zahl orthochromatischer Normoblasten zum Nachschub normaler Erythrocyten genügt. Es giebt jedoch anämische Zustände des Blutes, wo in diesem, neben den normalen Erythrocyten, auch polychromatische Erythrocyten, ja nicht selten sogar polychromatische Normoblasten angetroffen werden. Solche polychromatischen Blutkörperchen hat man ausser bei chronischen Anämien namentlich nach acuten Blutverlusten im Blute gefunden. In solchen Fällen sind nicht, wie von einigen Autoren angenommen wird, orthochromatische Rote zu polychromatischen im Blute degenerirt, sondern es sind, nach unserer Meinung, die polychromatischen Zellen des Knochenmarks in Folge der plötzlichen Hämoglobinverarmung des Blutes als Ersatzkörperchen in die Blutbahn gelangt, wo sie, wenn auch mit minderwertigem Hämoglobin ausgestattet, so lange die orthochromatischen ersetzen, bis diese in genügender Zahl neugebildet sind. Ist die Ursache des Nachschubs polychromatischer Zellen aus dem Knochenmark eine vorübergehende, etwa wie bei einmaliger starker Blutung, dann können die polychromatischen Erythrocyten und die Normoblasten wieder ganz aus dem Blute verschwinden. In anderen Fällen bleibt eine constante Polychromatophilie des anämischen Blutes bestehen. Weshalb in diesem letzteren Falle das Knochenmark nicht im Stande ist, die nötige Anzahl orthochromatischer, kernloser Blutkörperchen zu bilden, ist unbekannt. Das normoblastische Knochenmark ist also entweder a) ein „sufficientes“, wenn es mit dem Untergang roter Blutkörperchen im Neubilden vollwertiger Normocyten Schritt hält — das ist der normale Zustand — oder b) es ist ein „insufficientes“, wenn die untergehenden Blutkörperchen durch minderwertige, polychromatische ersetzt werden. Endlich kann c) im normoblastischen Knochenmark eine starke Vermehrung der orthochromatischen Normoblasten — auf Kosten der sonst in der Ueberzahl vorhandenen polychromatischen — bei der Section gefunden werden, während im Leben die Zahl der roten Blutkörperchen, sowie der klinische Verlauf auf eine starke Anämie hinwiesen. Dass trotz der Vermehrung der orthochromatischen Normoblasten im Knochenmark der schwer Anämischen eine erhebliche Verarmung an roten Blutkörperchen im Blute besteht, hat wohl im besonders lebhaften Untergang von roten Blutzellen seinen Grund. Es liegt auf der Hand, dass derartige Fälle schwerer Anämie durch die mikroskopische Untersuchung nicht zu erkennen sind, da (abgesehen von einer Verminderung der roten Blutzellen, die im Deckplaspräparat meist schwer zu erkennen ist) pathologische Zellformen nicht nachzuweisen sind. Das normoblastische Knochenmark kann also ein normales, ein polychromatisches und ein

schwer anämisches Blut liefern, welch' letzteres sogar den Tod verschulden kann, sodass wir es hier mit einer schweren (perniciösen) Anämie zu thun haben können, ohne dass vergrösserte Erythrocyten im Blute vorhanden sind.

2. Das megaloblastische Knochenmark. Wenn die durch Hyperplasie stark vermehrten, orthochromatischen, kernhaltigen, roten Blutkörperchen (1, c) des normoblastischen Knochenmarks wachsen und die Grösse der oben besprochenen embryonalen roten Blutkörperchen erreichen, und zwar vornehmlich zu der Grösse der Metrocyten heranwachsen, dann findet man im Blute dieselben grossen Blutkörperchen, jedoch meist ohne Kern. Dieses Auswachsen der stark vermehrten orthochromatischen Normoblasten findet häufig bei schwerer Anämie statt. Es ist wohl die Ursache derselben. Der Uebergang von der Grösse der Normoblasten zu der der Metrocyten und Megaloblasten ist meist ein ganz allmählicher, ähnlich wie im embryonalen Blut die kernhaltigen Roten der jüngsten Zeit allmählich immer kleiner werden, bis sie die normale Grösse erreicht haben. Im megaloblastischen Knochenmark sind nicht allein die orthochromatischen, kernhaltigen Roten durch Wachstum, besonders ihres Protoplasmas, zu grossen Zellen herangewachsen, auch die polychromatischen, kernhaltigen Roten nehmen durch Vergrösserung, sowohl ihres Kerns als auch ihres Protoplasmas Formen an, welche im normalen Knochenmark fast nie gefunden werden. Die polychromatischen Normoblasten wachsen zu polychromatischen Megaloblasten heran, Zellformen, wie sie in der Leber junger Embryonen, nicht nur von Säugetieren, sondern auch von Vögeln bis herab zur Froschlarve, in ausserordentlich grosser Zahl vorhanden sind. Während jedoch die orthochromatischen, kleinkernigen Metrocyten, wenn sie auch noch so zahlreich im megaloblastischen Knochenmark vorhanden sind, nur ziemlich selten im Blute angetroffen werden, kann man die polychromatischen, grosskernigen Megaloblasten sehr oft im Blute finden. Es ist jedoch zu bemerken, dass, so scharf sich meist bei jungen Embryonen orthochromatische Metrocyten, orthochromatische und polychromatische Normoblasten und polychromatische Megaloblasten von einander unterscheiden lassen, Uebergänge von orthochromatischen Metrocyten mit kleinem Kern zu polychromatischen Megaloblasten mit grossem, structurreichem Kern gerade im megaloblastischen Knochenmark häufig sind, sodass dann eine scharfe Trennung — auch im Blute — unmöglich wird. Die kernhaltigen Roten im Blute und Knochenmark der perniciösen Anämie sind also in diesen letzteren Fällen von dem strengen Zelltypus abgewichen, und man findet dann orthochromatische Megaloblasten mit grossem Kern und selbst polychromatische Metrocyten mit kleinem Kern. Dies ist wohl der Grund, dass die Unterscheidung von Metrocyten von Megaloblasten bei denjenigen Autoren, die sich ausschliesslich mit dem pathologischen Blut beschäftigt haben, noch nicht streng durchgeführt wird, da ja gerade das pathologische Blut alle möglichen Uebergänge zeigt. Freilich kann man zuweilen auch im embryonalen Blute am Ende der prämedullären Blutentwickelung, selbst beim Menschen, ähnliche Uebergänge finden.

3. Das aplastische Knochenmark. Dieses ist von dem megaloblastischen Knochenmark, das Ehrlich auch als das metaplastische bezeichnet, sehr verschieden. Diese aplastische Veränderung des Knochenmarks ist wahrscheinlich deshalb bisher selten beschrieben worden — nur drei Fälle, zwei von Ehrlich, einer vom Verfasser —, weil hierbei das Blut keine pathologisch voränderten Blutkörperchen zeigt. Doch ist es möglich, bereits aus dem Blute des noch Lebenden mit einiger Wahrscheinlichkeit die aplastische Knochenmarksverändezu diagnosticiren. Diese steht im gewissen Gegensatz zu dem metaplastischen Knochenmark. Bekanntlich ist beim gesunden Erwachsenen rotes Mark nur in den Epiphysen vorhanden, während die Diaphysen Fettmark führen. In anämischen Zuständen, insbesondere bei schwerer (perniciöser) Anämie, wandeln sich die Fettzellen mehr oder weniger in hämoglobinhaltige Zellen um — wozu sie deshalb befähigt sind, weil sowohl die Fettzellen (als Bindesubstanzzellen) als auch die hämoglobinhaltigen Zellen vom Mesenchym abstammen —, sodass die Diaphysen statt des gelben Markes, entweder inselförmig oder in ihrer ganzen Ausdehnung, rotes Mark enthalten. Es wird dadurch dem Mark junger Kinder, sowie dem embryonalen Knochenmark ähnlich. Während nun das rote Diaphysenmark als Regenerationserscheinung aufgefasst werden muss, ist das aplastische Mark der Ausdruck einer schweren Degeneration. Es enthalten nämlich in diesem Falle nicht nur die Diaphysen Fettmark; auch in den Epiphysen hat sich das rote Mark in Fettmark umgewandelt, sodass jede Blutneubildung, soweit sie vom Knochenmark ausgeht, sistirt ist. In diesem Fall ist zwischen dem gelben Fettmark der Epiphysen und der Diaphyse zuweilen noch je eine rötliche Trennungslinie zu sehen, welche die Grenze der Epiphysen und der Diaphyse anzeigt. In den Rippen kann man, wie Verfasser sich überzeugt hat, statt Knochenmarkszellen eine grauweisse, wässerige, bakterienhaltige Masse antreffen. Das Blut liefert bei aplastischem Knochenmark ein sehr charakteristisches Bild, und es empfiehlt sich, dasselbe bereits hier zu besprechen. In dem Falle, den Verfasser zu untersuchen Gelegenheit hatte, war die Zahl der Roten etwa die Hälfte der normalen Zahl (2,15 Millionen), das Hämoglobin etwa $^1/_5$ des normalen (18 pCt.), Poikilocyten spärlich, keine Mikrocyten, keine Makrocyten, keine kernhaltigen Roten, keine polychromatischen Roten. Die Leukocyten zeigten eine sehr auffallende Zusammensetzung: Eosinophile fehlten, multinucleäre Neutrophile waren statt 70 pCt. nur 7 pCt., dafür waren Lymphkörperchen 90 pCt. statt 25 pCt.; dabei eine absolute Verminderung der Leukocyten. Es fehlten also im Blute alle diejenigen Zellen, welche vom Knochenmark stammen, nur diejenigen Leukocyten waren vorhanden, welche auch in anderen Organen als dem Knochenmark gebildet werden. Nach dem Tode wurde der oben angeführte Knochenmarksbefund festgestellt.

Abgesehen von dem Blute bei aplastischem Knochenmark zeigt die Blutzusammensetzung auch bei den übrigen Anämien zuweilen Anhaltspunkte für die Diagnose beim Lebenden. Seit Langem herrschen Meinungsverschiedenheiten darüber, ob es möglich ist, jede perniciöse

Anämie aus dem Blute zu diagnosticiren. Während Ehrlich und einige seiner Schüler die perniciöse Anämie als Blut auffassen, welches einem megaloblastischen Knochenmark entstammt, bezeichnen sie nur dasjenige Blut als für perniciöse Anämie charakteristisch, welches Makrocyten und Megaloblasten enthält. Wenn man auf Grund der oben besprochenen Knochenmarksbefunde an diese Frage herantritt, dann muss man Ehrlich vor Allem darin beipflichten, dass Makrocyten und Megaloblasten im Blute auf jeden Fall das Vorhandensein einer schweren Anämie beweisen, da diese Zellen ein megaloblastisch verändertes Knochenmark anzeigen. Ob diese schwere Anämie sich als perniciöse — zum Tode führende — erweist, das hängt davon ab, ob die Ursache dieser Blut- resp. Knochenmarksveränderung durch einen Eingriff, wie bei Vorhandensein von Darmparasiten oder Syphilis oder dergl. beseitigt werden kann. Ist die uns in den meisten Fällen unbekannte Ursache nicht fortzuschaffen, dann geht der Kranke an perniciöser Anämie zu Grunde. So sicher das Vorhandensein makrocytischer Zellen für eine schwere Anämie spricht, so unsicher ist die Diagnose, wenn das anämische Blut — mit verringerter Erythrocytenmenge im Cubikmillimeter — nur aus normal grossen Zellen besteht. Wie wir oben gesehen haben, giebt es zwei pathologische Knochenmarkszustände, in denen trotz der Schwere der Knochenmarksveränderung nur normale orthochromatische Erythrocyten im Blute vorhanden sind. In dem ersten Falle handelt es sich um eine überaus schwere — zum Tode führende — Anämie, wo sich die orthochromatischen, kernhaltigen Roten des normoblastischen Knochenmarks ausserordentlich vermehrt haben, diese jedoch nicht (oder bis zum Eintritt des Todes noch nicht) zu Metrocyten herangewachsen sind. Doch kann man in diesem Falle regelmässig einige, bereits grösser gewordene, orthochromatische Erythrocyten im Blute antreffen. Der zweite Fall betrifft das Blut bei aplastischem Knochenmark, wo der Tod eintritt, wenn die allmählich in der Zahl reducirten roten Blutkörperchen sich soweit vermindert haben, dass das Atmungsbedürfnis des Körpers nicht mehr befriedigt werden kann.

Es gestattet also das makrocytische Blut — unter Berücksichtigung der angeführten Ausnahmen — mit ziemlicher Sicherheit die Diagnose der perniciösen Anämie, während anämisches, normocytisches Blut sowohl der Ausdruck einer einfachen als auch einer perniciösen Anämie sein kann. Ganz und gar nicht (mikroskopisch) zu diagnosticiren ist die perniciöse Anämie, wenn die normalen Erythrocyten einem Knochenmark entstammen, in welchem die orthochromatischen Normoblasten stark vermehrt sind; mit einiger Sicherheit ist die normocytische Anämie zu diagnosticiren, wenn sie Folge der Aplasie des Knochenmarks ist. Denn in diesem Falle sind auch alle übrigen aus dem Knochenmark stammenden Zellen vermindert, während die Lymphkörperchen unvermindert sind. Eine relative Vermehrung der Lymphzellen kann man auch im Blute der megaloblastischen Anämie finden, wie sie auch im Knochenmark dieses Zustandes zahlreich vorhanden sein können.

Wenn man die Anämien nach den im Blute vorkommenden roten Blutkörperchen unterscheiden will, dann muss man sie trennen in:

a) normocytische Anämien,

b) makrocytische Anämien.

Die normocytischen Anämien zerfallen, je nachdem im Blute Normoblasten enthalten sind oder nicht in

α) normocytische Anämien mit Regenerationsformen und

β) normocytische Anämien ohne Regenerationsformen.

Ebenso zerfallen die makrocytischen Anämien in

α') solche mit (pathologischen) Regenerationsformen [meist Megaloblasten],

β') solche ohne Regenerationsformen.

Während die normocytischen Anämien mit Regenerationsformen gewöhnlich zu den einfachen Anämien zu rechnen sind, auch wenn sie polychromatische Zellen enthalten, muss man auf die normocytischen Anämien ohne Regenerationsformen ein scharfes Auge haben, weil sie einen pathologischen Knochenmarkszustand verdecken können. Die makrocytischen Anämien sind, wenn die Ursache der Knochenmarksmetaplasie nicht zu beseitigen ist, fast immer perniciös. Die Poikilocyten, die in jeder Form von Anämie vorkommen können, haben keine besondere diagnostische Bedeutung. Was die Leukocyten betrifft, so besteht, wie wir gesehen haben, zuweilen eine relative Lymphocytenvermehrung. Von Strauss und Rohnstein wird angegeben, dass die Vermehrung der Lymphkörperchen für essentielle, perniciöse Anämie charakteristisch ist, während eine Vermehrung der multinucleären Neutrophilen sich bei Carcinom findet, wenn es von schwerer Anämie begleitet wird; doch ist die Richtigkeit dieser Behauptung von Bloch und Hirschfeld bestritten worden. Gewöhnlich sind bei der schweren Anämie die multinucleären Neutrophilen vermindert, ebenso die Eosinophilen. Blutplättchen können gänzlich fehlen. Von unreifen Knochenmarkszellen können Myelocyten im Blute der perniciösen Anämie vorhanden sein.

Anaemia pseudoleukaemica infantum. Bei der Mannigfaltigfaltigkeit an Zellen, die das Blut wenige Monate vor der Geburt noch aufweist, kann es nicht überraschen, dass bei Säuglingen schwere Blutveränderungen nicht selten sind. Gemeinsam ist diesen, vielfach mit starker Milzschwellung einhergehenden Blutveränderungen die Vermehrung der Leukocyten. Von diesen finden sich in einigen Fällen die granulirten, in anderen die Lymphocyten vermehrt. Auch unreife granulirte Zellen, namentlich Myelocyten, sind fast regelmässig, in mehr oder weniger grosser Anzahl, vorhanden. Von hämoglobinhaltigen Zellen können nicht nur alle beschriebenen kernlosen, sondern auch die kernhaltigen Roten in wechselnder Menge angetroffen werden. Das mikroskopische Bild kann als perniciöse Anämie, sowie als Leukämie aufgefasst werden. Wahrscheinlich besteht eine Störung in der Blutbildung des Knochenmarks. Dieser Blutzustand, dessen Bezeichnung von von Jacksch herrührt, wurde von Ehrlich früher als pseudoperniciöse Anämie bezeichnet.

Anmerkung: Die Chlorose. Jedem normalen roten Blutkörperchen kommt ein bestimmtes Quantum Hämoglobin zu, in ähnlicher Weise, wie jede andere Gewebszelle so lange als nicht ganz entwickelt anzusehen ist, bis sie die ihr eigentümliche Menge ihres Protoplasmaproducts besitzt. Ebenso wie eine andere Zelle atrophisch ist, wenn sie, trotz genügender Assimilationsfähigkeit, nicht genügend geeignetes Rohmaterial hat, um dasselbe zu dem ihr eigentümlichen Protoplasmaproduct umzuwandeln, oder wenn sie, trotz reichlicher Menge assimilirbaren Rohmaterials, in krankhafter Weise nicht im Stande ist, dieses für sich zu verarbeiten, in derselben Weise ist auch ein chlorotisches Blutkörperchen, welches bei normaler Grösse eine verminderte Menge Hämoglobin enthält, als atrophische Zelle anzusehen. Jedoch nicht das reife, kernlose, rote Blutkörperchen ist für diesen mangelhaften Hämoglobingehalt der Blutzelle verantwortlich zu machen, da ja das kernlose rote Blutkörperchen gar nicht das Rohmaterial zu Hämoglobin verarbeiten kann, weil hierzu ein Kern erforderlich ist. Die Chlorose ist von dem roten Blutkörperchen verschuldet, als es noch „Wachstumszelle", also kernhaltig war, als es mit Hilfe des Kerns das für sie geeignete Rohmaterial zu Hämoglobin hätte umarbeiten sollen. Aus welchem Grunde diese Fähigkeit bei Chlorose beschränkt ist, ist noch nicht klar. Wenn sich durch Kernverlust die Wachstumsform des roten Blutkörperchens in die reife Form umgewandelt hat, dann kann die letztere das dem Körper gebotene Eisen, mag es in organischer oder unorganischer Form vorhanden sein, nicht mehr verwenden. Dass die Chlorose in der verminderten Aufnahme von eisenhaltiger Substanz besteht, geht vielleicht auch aus der künstlich zu erzeugenden Chlorose der Pflanzen hervor, wo dem Hämoglobin der Tiere das Chlorophyll der Blätter entspricht. Züchtet man ein keimendes Pflänzchen in einer eisenfreien Nährstofflösung, dann wird kein Chlorophyll in den Blättern gebildet. Diese bleiben weiss, und die ganze Pflanze geht, wie es unter den Botanikern längst bekannt ist, an Chlorose zu Grunde. Das rechtzeitige Hinzubringen geringer Mengen löslicher Eisensalze zur Nährlösung ruft die Neubildung von Chlorophyll hervor. Es ist der Erwähnung wert, dass eine Parallelität der chlorophyllhaltigen Blätter mit den hämoglobinhaltigen roten Blutkörperchen auch noch ferner darin besteht, dass bei den roten Blutkörperchen, den Hämoglobinträgern, dasselbe Bestreben wie bei den Blättern, den Chlorophyllträgern, vorherrscht, nämlich das, eine sehr geringe Dicke mit möglichst grosser Fläche zu vereinigen, ein Verhältnis, auf das Sachs besonders hingewiesen hat.

Mikroskopisch ist die Chlorose der Blutkörperchen nur in schweren Fällen dadurch zu diagnosticiren, dass die normal grossen Erythrocyten im ungefärbten Präparat schwach gelb sind und eine grosse Delle zeigen, die fast bis an den Rand der Blutzelle reicht. Im gefärbten Präparat nehmen sie den sauren Farbstoff in etwas geringerer Menge an. Deshalb ist die mikroskopische Untersuchung zum Diagnosticiren der Chlorose unsicher. Man muss die Zahl und den Hämoglobingehalt der Roten mit anderen Methoden bestimmen. Chlorotische Blutkörperchen findet man nicht nur bei der eigentlichen Chlorose, sondern auch in

fast allen Fällen von Blutregeneration. Die Hämoglobinmenge pflegt in der ersten Zeit der Blutregeneration hinter der Zunahme der Zahl der Roten zurückzubleiben. Auch die Makrocyten können chlorotisch sein (obwohl sie gewöhnlich sehr hämoglobinreich sind). Dann hat man es jedoch meistens mit der sogenannten schweren Chlorose zu thun, die in die perniciöse Anämie überzugehen pflegt.

Man muss also die chlorotischen Blutkörperchen als hämoglobinarme, orthochromatische Erythrocyten von den polychromatischen Erythrocyten unterscheiden. Bei ersteren ist das orthochromatische, normale Hämoglobin quantitativ vermindert, bei letzteren ist das normale Hämoglobin qualitativ durch polychromatisches ersetzt.

C. Die Leukocytosen.

Die Zahl der im normalen Blute vorhandenen Leukocyten ist nicht constant, ebenso wenig das Verhältnis der einzelnen Leukocyten zu einander, doch schwankt das Verhältnis der einzelnen Leukocytenformen bei einem und demselben gesunden Menschen in ziemlich engen Grenzen. Untersucht man bei demselben Menschen, etwa regelmässig vor der Hauptmahlzeit, das Verhältnis der granulirten Leukocyten zu den Lymphocyten, so kann man in dem einen Falle 70 pCt., in einem anderen 65 pCt. multinucleäre Neutrophile finden. Auch die Zahl aller Leukocyten im Cmm. kann das eine Mal 5000, das andere Mal 10000 betragen. Es giebt jedoch sowohl physiologische als auch pathologische Zustände, in denen die absolute Zahl der Leukocyten erheblich vermehrt ist. Man nennt eine vorübergehende Vermehrung in der Raumeinheit (1 cmm) eine Leukocytose oder richtiger Hyperleukocytose. Die Leukocytose kann jede der drei im Körper normal vorkommenden Zellformen betreffen, sodass man je nach der Zelle, die an der Vermehrung beteiligt ist, eine einfache (oder multinucleär-neutrophile) Hyperleukocytose von einer lymphatischen und einer eosinophilen unterscheidet. Auch können Myelocyten im leukocytotischen Blute reichlich vorhanden sein, dann sprechen wir von einer myeloiden Leukocytose. Die bei weitem häufigste Form der Hyperleukocytose ist die multinucleär-neutrophile. Diese findet sich nicht nur unter pathologischen, sondern auch unter physiologischen Zuständen, während alle anderen Formen sich nur unter mehr oder weniger pathologischen Verhältnissen nachweisen lassen. Man findet eine einfache Hyperleukocytose sowohl nach der Verdauung, als auch in der Schwangerschaft, nach warmen Bädern, sowie nach einigen Medicamenten. Während sie ferner im Verlauf einer ganzen Reihe von Krankheiten, namentlich Infectionskrankheiten, regelmässig vorkommt, lässt sie sich auch künstlich durch Injection einiger chemischer Stoffe ins Blut hervorgerufen. Die experimentelle Leukocytose hat zur Aufklärung der die Leukocytenvermehrung hervorrufenden Umstände am meisten beigetragen. Injicirt man einem Tier Stoffwechselprodukte von Bakterien oder auch andere Körper, wie Pepton, Nucleinsäure und ähnliche Stoffe, ins Blut, dann tritt zuerst eine Verarmung desselben an Leukocyten, dann eine Vermehrung derselben auf. Während einige

Autoren der Ansicht Löwit's folgen, dass es sich hierbei um eine Auflösung weisser Blutkörperchen handele und dass die aufgelösten Leukocytenreste, durch Reiz auf die Blutbildungsorgane, eine absolute Vermehrung der weissen Blutkörperchen hervorrufen, wird von anderen die zuerst zu beobachtende Hypoleukocytose und die sich daran anschliessende Hyperleukocytose aus einer verschiedenen Verteilung der weissen Blutkörperchen innerhalb des Gefässsystems erklärt. Durch Goldscheider und Jacob wurde festgestellt, dass die unmittelbar auf die Einspritzung folgende Hypoleukocytose durch ein Verschwinden der Leukocyten aus der Blutbahn und durch Ansammlung derselben in den Organcapillaren entsteht, dass aber die darauf folgende Hyperleukocytose nicht nur auf einer ungleichmässigen Verteilung im Gefässsystem, sondern auch auf einer vermehrten Einwanderung resp. Einschwemmung von Leukocyten aus den Blutbildungsorganen in das Gefässsystem besteht. Dass dieselbe Substanz, wenn sie in die Blutbahn gelangt, einmal eine abstossende, das andere Mal eine anziehende Wirkung auf die Leukocyten ausübt, und dass sie zu gleicher Zeit, im letzteren Falle, eine Vermehrung derselben hervorruft, wird durch die von Hertwig aufgestellte Theorie über den Reizschwellenwert bei der Chemotaxis, sowie durch Metschnikoff erklärt. Danach kann derselbe in Lösung befindliche Stoff, je nachdem er die Schwelle der Reizbarkeit der Leukocyten überschritten hat oder nicht, negativ oder positiv chemotropisch auf dieselben wirken. Während eine sehr schwache Lösung anziehend, also positiv chemotropisch, auf die Leukocyten wirkt, übt dieselbe Flüssigkeit, wenn sie eine bestimmte Concentrationsgrenze überschritten hat, eine abstossende, also negativ chemotropische Wirkung auf dieselben Leukocyten aus. Wird jedoch die verdünnte Lösung wiederholt mit den Leukocyten in Verbindung gebracht, und zwar in allmählich steigender Concentration, dann wirkt dieselbe starke Lösung positiv chemotropisch, die bei plötzlicher Einwirkung negativ gewirkt hatte. So einleuchtend diese Erklärung ist, so muss man doch von Limbeck beipflichten, dass dadurch eine wirkliche Einsicht in die Natur des positiven und negativen Chemotropismus noch nicht erlangt ist. Dazu kommt, dass diese Erklärung nur auf die mit lebhafter amöboider Bewegung ausgestatteten multinucleären Neutrophilen, sowie die Eosinophilen passt, die ja ebenfalls selbstständige Fortbewegungsfähigkeit besitzen. Doch wird das vermehrte Auftreten von Lymphkörperchen und auch das der Myelocyten im Blute dadurch nicht erklärt, weil die letzteren keine oder nur äusserst geringe amöboide Beweglichkeit erkennen lassen. Ehrlich unterscheidet deshalb eine active von einer passiven Leukocytose, indem er mit letzterer Bezeichnung die Lymphocytose belegt.

Durch sorgfältige systematische Untersuchungen einer Reihe von Autoren wurde ein Zusammenhang zwischen dem Verlauf einiger Krankheiten, namentlich Infectionskrankheiten, mit der morphologischen Zusammensetzung des Blutes constatirt, der zum Teil für diagnostische, insbesondere jedoch für prognostische Zwecke benutzt werden kann. Es ist nicht zu bezweifeln, dass in regelmässigen Zwischenräumen vor-

genommene Zählungen der einzelnen Leukocyten im Verlaufe der verschiedenen Krankheiten, wie sie von Türck, dem Verfasser und Anderen bei einigen Krankheitszuständen geübt worden sind, ausser den bereits jetzt bekannten Beziehungen noch andere wichtige Aufschlüsse zu bringen versprechen. Hier sei nur auf folgende Punkte aufmerksam gemacht. Es hat sich bei der Pneumonie durch eine Reihe von Untersuchungen ergeben, dass in denjenigen Fällen, welche einen günstigen Verlauf nehmen, eine einfache Leukocytose festzustellen ist, während Lymphocyten, sowie Eosinophile selten sind. Bleibt die multinucleäre Leukocytose aus, dann ist in den meisten Fällen eine schlechte Prognose zu stellen. Uebrigens hat Verfasser zwei lobäre Pneumonien bei Kindern beobachtet, welche trotz multinucleärer neutrophiler Leukocytose mit dem Tode endigten. Nach der Krise treten die Eosinophilen wieder im Blute auf, dann zuweilen auch Myelocyten und Reizungsformen. Dieser Antagonismus zwischen Neutrophilen und Eosinophilen scheint auch bei anderen Krankheiten zu bestehen, sodass Ehrlich der Ansicht ist, dass dieselben Stoffe, die auf die ersteren positiv chemotropisch wirken, eine negative Wirkung auf die letzteren ausüben. Da regelmässig bei Typhus abdominalis und auch häufig bei Masern — beides Krankheiten, bei denen am häufigsten Ehrlich's Diazoreaction im Harn gefunden wird — die multinucleären Neutrophilen vermindert sind, so spricht in zweifelhaften Fällen, wenn es sich entweder um Pneumonie oder Typhus handeln kann, eine einfache Leukocytose für die erstere, ein Vorherrschen der Lymphocyten für den letzteren. Bei Diphtherie fand Verfasser regelmässig eine multinucleäre Leukocytose. In einer Anzahl von Fällen, namentlich solchen schweren Zuständen, wo Blutungen aus Nase, Mund und After erfolgten, wurden reichlich Myelocyten angetroffen. Verfasser konnte feststellen, dass kein an Diphtherie erkranktes Kind, in dessen Fingerblut mehr als 3 pCt. — bis 16 pCt. — Myelocyten gezählt wurden, mit dem Leben davon kam, mochte es mit Diphtherie-Antitoxin behandelt worden sein oder nicht. Erwähnenswert ist, dass in einem Falle von Diphtherie mit zahlreichen Myelocyten im Blute ein Abscess, der im Laufe der Krankheit entstand, ausschliesslich multinucleäre Neutrophile enthielt, ein Befund, wie er in ähnlicher Weise von anderen Autoren auch bei der Leukämie erhoben worden ist. Nach Untersuchungen von Rieder und dem Verfasser zeigt das Blut von Kindern mit congenitaler Lues meistenteils eine erhebliche lymphatische Leukocytose, zum Teil mit Vermehrung der Eosinophilen. Wenn eine intercurrente Krankheit, etwa eine Ohreiterung oder eine Pneumonie, hinzutrat, dann konnte Verfasser eine Aenderung in der relativen Zusammensetzung der Leukocyten in der Weise constatieren, dass jetzt eine multinucleäre Leukocytose in den Vordergrund trat. Eine erhebliche Lymphocytose fand sich auch bei einem Hämophilen nach heftiger Blutung. Eosinophile Leukocytose endlich ist wiederholt in einer ganzen Reihe von Zuständen nachgewiesen worden. Bei Bronchialasthma finden sich häufig die eosinophilen Zellen im Blute stark vermehrt, während gleichzeitig das asthmatische Sputum so reich an eosinophilen Zellen zu sein pflegt, dass man

mit einiger Sicherheit aus den zahlreichen acidophilen Zellen im Sputum auf Asthma schliessen kann. Uebrigens fand ich in einem zähen, eitrigen Sputum, welches ausserordentlich reich an Fränkel'schen Pneumoniediplococcen war, dass der bei weitem grösste Teil von Leukocyten aus mehr- und einkernigen eosinophilen Zellen bestand. Eine eosinophile Leukocytose wird auch häufig im Blute von Hautkranken, sowie bei Wurmkrankheiten beschrieben. Als medicamentöse Eosinophilie bezeichnet von Noorden eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute von chlorotischen Mädchen, welche mit Campher behandelt worden sind. Einen ähnlichen Zustand — Vermehrung der eosinophilen Zellen bis zu 14 pCt. — konnte Verfasser im Blute chlorotischer Mädchen constatieren, denen als Medicament ein aus getrockneten embryonalen Schweinelebern hergestelltes Pulver — Sanguinoform — verabfolgt wurde. Nach demselben Präparat trat auch im Blute eines Knaben, der in Anschluss an eine Zahnextraction einen starken Blutverlust erlitten hatte, eine erhebliche Eosinophilie ein.

Zur Erklärung der Leukocytose des Blutes wird angenommen, dass die einen positiven Chemotropismus hervorrufenden Bakteriengifte und Eiweisskörper einen formativen Reiz auf die Blutbildungsorgane ausüben, und dass die einzelnen in grösserer Zahl producirten Leukocytenformen, namentlich die des Knochenmarks, activ oder passiv in die Blutbahn gelangen. So einfach scheinen jedoch die Verhältnisse nicht zu liegen. Wie ich mich durch zahlreiche Untersuchungen der Blutbildungsorgane überzeugen konnte, stimmt die Zusammensetzung der Blutzellen im Knochenmark keineswegs immer mit der des Blutes überein, auch wenn man berücksichtigt, dass die granulirten, einkernigen Zellen des Knochenmarks vor ihrem Uebertritt ins Blut mehrkernig werden. Zur Erläuterung mag das Ergebnis einiger bei Kindern gemachter Knochenmarksuntersuchungen dienen. In drei Fällen von Diphtherie enthielt das Knochenmark nur sehr wenig multinucleäre neutrophile Zellen, das Gros bildeten die Myelocyten. Da anzunehmen ist, dass die polymorphkernigen Zellen sich allmählich aus den einkernigen entwickeln, müsste man erwarten, dass auch im Knochenmark zahlreiche mehrkernige Zellen vorhanden wären, was jedoch nicht der Fall war. In diesen Fällen schwankte die Zahl der eosinophilen Zellen in ihren Mengenverhältnissen. In einem derselben enthielt das Knochenmark eine sehr grosse Anzahl dieser Zellen, während eosinophile Zellen im Blute — freilich nach dem Tode — sehr spärlich gefunden wurden. In den beiden anderen Diphtheriefällen war das Knochenmark arm an grobgranulirten Zellen. Eine Blutuntersuchung konnte in diesen Fällen nicht vorgenommen werden. Ein ähnliches Missverhältnis in der Zahl der eosinophilen Zellen des Blutes und des Knochenmarks bestand bei einem achttägigen Kinde, welches an Pneumonie gestorben war. Hier bestanden merkwürdigerweise die Leukocyten des Blutes zum weitaus grössten Teile aus Myelocyten — wahrscheinlich agonale Einschwemmung von Myelocyten ins Blut, wie ich sie zuweilen auch bei Kindern, die an Brechdurchfall zu sterben im Begriff waren, gefunden habe —, während nur 1,3 pCt. eosinophile Zellen gezählt

wurden. Das Knochenmark enthielt ausser einer reichlichen Menge Myelocyten sehr zahlreiche eosinophile Zellen. In einem Falle von Gehirntuberculose herrschten die Myelocyten im Knochenmark so erheblich vor, dass andere Zellen gar nicht zur Geltung kamen, während das Knochenmark bei zwei Kindern, von denen das eine an multiplen Hautabscessen, das andere an Lues congenita verstorben war, äusserst reich an einkernigen eosinophilen Zellen war. Trotzdem enthielt das Blut — nach dem Tode — in dem ersteren Falle nur 2 pCt., in dem zweiten Falle nur 4 pCt. eosinophile Zellen.

Diese Beispiele mögen genügen, um einerseits darzuthun, dass das Knochenmark in verschiedenen pathologischen Zuständen eine verschiedene Zusammensetzung seiner Zellen aufweisen kann, andererseits ergiebt sich daraus, dass der Vermehrung einer bestimmten Zellform im Knochenmark eine Zunahme derselben Zellform im Blute nicht parallel zu gehen braucht. Es scheint, dass die Aufgabe der fixen Leukocyten der Blutbildungsorgane nicht allein darin besteht, dass dieselben reifen und in die Blutbahn gelangen. Bereits in den Blutbildungsorganen dürften sie bestimmten, noch nicht bekannten Functionen dienen. Die Verschiedenheit in der Zusammensetzung der Knochenmarkszellen bestätigt die von Roger, Ehrlich und Anderen aufgestellte Behauptung, dass die morphologisch verschiedenen Zellen auch functionell von einander zu trennen sind und dass verschiedene Reize durch Vermehrung verschiedener Zellen beantwortet werden. Dabei ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass derselbe Reiz mehrere Zellformen zu gleicher Zeit trifft.

D. Die Leukämien.

Unter Leukämie versteht man eine constante erhebliche Vermehrung der Leukocyten im Blute. Die Vermehrung derselben kann so gross sein, dass die Zahl der Erythrocyten erreicht, ja überschritten werden kann. Entsprechend den Ursprungsorten der weissen Blutkörperchen kann entweder der lymphatische Anteil des Blutes (die Lymphocyten) oder der myeloide (vornehmlich die granulirten Zellen) an der Vermehrung beteiligt sein. Sind die Lymphkörperchen — die ja in sämmtlichen Lymphknoten des Körpers gebildet werden können — vermehrt, spricht man von lymphatischer Leukämie, sind die dem Knochenmark entstammenden Blutzellen bei der Vermehrung besonders vorherrschend, dann hat man es mit einer myelogenen Leukämie zu thun.

1. Die lymphatischen Leukämien.

Diese treten klinisch in zwei Formen auf, als acute und als chronische Leukämie. Abgesehen von dem verschiedenen Verlauf kann man die acute Form noch dadurch von der chronischen unterscheiden, dass bei der ersteren meist die grossen Lymphocyten vermehrt sind, während die kleinen Zellen stark zurücktreten. Bei der chronischen Form betrifft die Vermehrung viel öfter die kleinen Lymphkörperchen als die grossen; auch kernhaltige Rote werden angetroffen. Die kernlosen

Roten sind etwas vermindert, häufig nur soviel, als sie durch die Lymphkörperchen in der Raumeinheit verdrängt sind. Die lymphatische Leukämie zeigt ein ausserordentlich monotones Aussehen, man sieht nur rote Blutkörperchen und Lymphocyten. Sie unterscheidet sich dadurch sehr von der zweiten Form, der myelogenen Leukämie, die ein sehr buntes Bild liefert. Die Ursache der lymphatischen acuten und chronischen Leukämie ist unbekannt. Löwit macht einen den Protozoen zugehörigen Mikroorganismus für die lymphatische Leukämie verantwortlich, der von demjenigen, der die myelogene verursachen soll, verschieden ist. Die acute Leukämie tritt unter Erscheinungen auf, die an eine acute Infectionskrankheit denken lassen. Das Wesen der Krankheit besteht in einer lebhaften Zellproliferation an allen Körperstellen, welche lymphoides Gewebe enthalten, also auch im Knochenmark. Während alle bisher beschriebenen acuten und chronischen Fälle von lymphatischer Leukämie mit dem Tode endigten, hatte Verfasser Gelegenheit, das Blut eines Kindes zu untersuchen, das unter den Erscheinungen der acuten Leukämie erkrankte — dessen Blut äusserst wenig multinucleäre neutrophile Leukocyten, einige wenige Myelocyten, im Uebrigen fast 95 pCt. meist grosse Lymphocyten und einige wenige kernhaltige rote Blutkörperchen enthielt — und trotzdem am Leben geblieben ist. Ob die Blutzusammensetzung eine Aenderung erfuhr, konnte nicht festgestellt werden, da das Kind der weiteren Beobachtung entzogen wurde.

2. Die myelogenen Leukämien.

Da die im normalen Blute circulierenden Leukocyten, soweit sie aus dem Knochenmark stammen, mehrkernig sind (mehrkernige Neutrophile und mehrkernige Eosinophile), das Knochenmark selbst jedoch einkernige unreife Leukocyten, und zwar Myelocyten und einkernige Eosinophile producirt, so kann die Vermehrung der Leukocyten bei der Leukämie sowohl durch die mehrkernigen, als auch durch die einkernigen (eigentlichen) Knochenmarkszellen bedingt sein. Während man früher die Leukämie mit Vermehrung der reifen, multinucleären Zellen als lienale Leukämie bezeichnete, und nur für diejenige Leukämie die Bezeichnung der myelogenen reservirte, in welcher die Myelocyten und Eosinophilen vorherrschen, unterscheidet Ehrlich jetzt nur zwei Formen von Leukämie von einander, und zwar die bereits beschriebene lymphatische von der myelogenen, indem er zu dieser auch diejenige Leukämie rechnet, bei welcher die gewöhnlichen, multinucleären Neutrophilen leukämisch vermehrt sind. Den Versuch einiger Autoren, nur eine Leukämie gelten zu lassen und die lymphatische und die myelogene Leukämie als eine und dieselbe Krankheit aufzufassen, müssen wir aber als unberechtigt zurückweisen, weil, wie wir oben gesehen haben, die den Lymphdrüsen entstammenden Lymphocyten entwickelungsgeschichtlich von den Zellen des Knochenmarks zu trennen sind, und die Behauptung, dass neutrophil granulirte Zellen aus Lymphkörperchen hervorgehen können, nicht bewiesen ist. Was nun die myelogene Leukämie betrifft, so ist unzweifelhaft eine leukämische Vermehrung der reifen, mehrkernigen Leukocyten ein anderer Blutbefund, als wenn das

Blut lediglich aus unreifen Knochenmarkszellen besteht. Wenn es anginge, die erstere Blutveränderung als hochgradige, einfache Leukocytose zu bezeichnen, die nach Aufhören bekannter Ursachen wieder der normalen Blutzusammensetzung mehr oder weniger Platz machte, dann könnte man die als Leukämie bezeichnete Vermehrung der multinucleären Neutrophilen gänzlich aus der Reihe der Leukämien herausnehmen und in der Gruppe der Leukocytosen unterbringen. Das ist aber nicht möglich, denn erstens ist die Ursache dieser Blutveränderung ebenso unbekannt wie die der anderen Leukämien, und dann ist der Ausgang dieser multinucleär-neutrophilen Form der Leukämie ebenso tödlich wie der der übrigen Formen. Es empfiehlt sich deshalb, diejenige Form der myelogenen Leukämie, in welcher die reifen, mehrkernigen Leukocyten überwiegen, als einfache Leukämie zu bezeichnen — entsprechend der einfachen Leukocytose — und die Bezeichnung als myelogene oder myeloide Form, wie früher, für diejenige leukämische Blutzusammensetzung zu reserviren, in welcher das Blut von unreifen neutrophilen, eosinophilen und nicht granulirten Knochenmarkszellen in der Weise überschwemmt ist, dass man mitunter glaubt, ein Knochenmarkspräparat vor sich zu haben. Während bei der einfachen Leukämie nur die im normalen Blute vorkommenden Zellen in leukämischer Vermehrung angetroffen werden, findet man bei der eigentlichen myelogenen Leukämie neben ganz erheblichem Vorherrschen der Myelocyten grösserer und kleinerer Form fast regelmässig die eosinophilen Zellen stark vermehrt. Diese Vermehrung schwankt jedoch innerhalb weiter Grenzen. Wie auch Ehrlich angiebt, der die absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen als ein unentbehrliches Symptom der myelogenen Leukämie ansieht, kann die Zunahme der grobgranulirten Zellen eine weniger bedeutende sein. In der That kommen Leukämien zur Beobachtung, wo man mehrere Gesichtsfelder durchsuchen muss, bevor man unter den Myelocyten und granulationslosen Markzellen eine ein- oder mehrkernige eosinophile Zelle antrifft, was ja erklärlich ist, wenn man bedenkt, dass auch im leukocytotischen Blute, z. B. bei der Pneumonie, dieselbe Schädlichkeit, welche auf die neutrophil granulirten Zellen positiv chemotropisch wirkt, auf die grobgranulirten eine abstossende Wirkung hat und umgekehrt, wie man es im Blute der congenitalen Lues vorfinden kann. Das bunte Bild der myelogenen Leukämie wird nicht nur durch eine starke Vermehrung der Myelocyten und meist der ein- und mehrkernigen Eosinophilen hervorgerufen; auch die basophilen Mastzellen sind regelmässig, in zuweilen ausserordentlicher Menge, anzutreffen, sowie kernhaltige Rote (meist Normoblasten); doch kann man zuweilen auch Megaloblasten begegnen. Blutplättchen findet man gerade bei myelogener Leukämie oft in ausserordentlich grosser Menge. Selbst Lymphkörperchen und grosse Lymphocyten können das Blutbild compliciren, sodass es zuweilen gar nicht möglich ist, die Leukämie als eine einheitliche zu bezeichnen. Solche Formen sind als gemischte Leukämie anzusehen, wahrscheinlich dadurch hervorgerufen, dass die Störung auf das lymphatische und myeloide Gewebe wirkt. Dass selbst die leuk-

ämische Blutzusammensetzung durch neue störende Momente beeinflusst werden kann, geht daraus hervor, dass nach den Beobachtungen einer Reihe von Autoren intercurrente Krankheiten das Blutbild der Leukämie verändern können, nach deren Ablauf das frühere, leukämische Aussehen des Blutes zurückkehrt. Das Knochenmark ist bei myelogener Leukämie häufig pyoid, d. h. es enthält zahlreiche mehrkernige Neutrophile.

Anmerkung: Als Pseudoleukämie wird eine Krankheit bezeichnet, bei welcher zwar Lymphdrüsenschwellung besteht, die Blutzusammensetzung jedoch keine Leukämie erkennen lässt. Eine relative Vermehrung der Lymphocyten wird jedoch bei der Pseudoleukämie häufig beschrieben, sodass eine Verwandtschaft mit der echten lymphatischen Leukämie zu bestehen scheint. Auch sind wiederholt Fälle von lymphatischer Leukämie aus einer Pseudoleukämie hervorgegangen.

Fremdkörper. Von Fremdkörpern finden sich meist lebende im Blute, wie Bakterien, Coccen, Malariaplasmodien, Recurrensspirillen. Diese werden entweder frisch oder im Deckglaspräparat, am besten mit Eosin-Methylenblau gefärbt, untersucht, wenn nicht für besondere Bakterien (Strepto- und Staphylococcen, Milzbrandbacillen, Tuberkelbacillen etc.) specielle Färbungen, wie die Gram'sche resp. die Tuberkelbacillenfärbung angebracht sind. Will man aus dem Blute Bakterienreinculturen herstellen, dann darf man nicht zu geringe Mengen Blut verwenden, weil sonst die Culturen steril bleiben. Typhusbacillen hat man mit gutem Erfolg aus dem Roseolenblut rein gezüchtet. Für ein eingehenderes Studium, namentlich der Malariaplasmodien, sei auf Specialbeschreibungen verwiesen.

Capitel VII.

Biologie des Blutserums.

Die zelligen Elemente des Blutes sind unserer Kenntnis erst dadurch näher gerückt, seitdem es möglich ist, mit Hilfe specifischer Färbungen die einzelnen Zellformen von einander zu unterscheiden. Die Eigenschaften des Serums sind der mikroskopischen Untersuchung jedoch nicht zugänglich. Auch die chemischen und physikalischen Untersuchungsmethoden haben bisher nur wenig Einblick in die Eigenschaften des Serums gebracht. Um so reichlicher sind die Erfolge, welche durch das biologische Studium des Blutserums in den letzten Jahren gewonnen worden sind. Es hiesse den Rahmen dieses Leitfadens erheblich überschreiten, wollte ich das sehr umfangreiche Material, das sich über das Blutserum angesammelt hat, einer eingehenden Besprechung unterziehen. Wir müssen uns auf einen kurzen Ueberblick beschränken und wollen

hauptsächlich diejenigen Beobachtungen und Thatsachen besprechen, welche zum Verständnis der modernen Auffassung der Blutserumwirkung erforderlich sind.

Es ist seit Langem bekannt, dass der Mensch gegen gewisse Thierkrankheiten immun ist, ebenso wie eine Reihe von Krankheiten des Menschen auf Thiere nicht übertragen werden kann. Der natürliche Schutz kann sich sowohl gegen Bakterien als auch gegen die Stoffwechselproducte derselben richten, sodass das Blutserum eine antibakterielle und eine antitoxische Wirkung haben kann. Diese natürliche Immunität, welche den Besitzer gegen Infection oder Intoxication schützt, kann zuweilen auch dazu verwendet werden, um andere, nicht refractäre Tiere durch Injection des natürlichen Immunserums gegen die gleichartige Krankheit zu schützen. Man nennt die durch Injection eines Immunserums erzeugte Immunität eine passive. So suchten Héricourt und Richet mit Serum von Hunden, die gegen Tuberculose immun sind, diese zu heilen, Kruse und Pansini schützten Mäuse mit Hunde- und Menschenserum gegen Pneumonie und Metschnikoff und Klemperer Meerschweinchen in ähnlicher Weise gegen Cholera. Die Wirkung der Normalsera gegen Bakterien ist jedoch im Allgemeinen sehr gering. Dazu kommt, dass Issaeff festgestellt hat, dass eine ganze Reihe anderer Stoffe, ja schon physiologische Kochsalzlösung, Bouillon u. dergl. in ähnlicher Weise einen Impfschutz gewähren, wenn sie 24 Stunden vor dem Einbringen von Choleravibrionen oder Typhusbacillen in das Peritoneum, den Tieren ebenfalls intraperitoneal injicirt werden. Als Erklärung für diese Schutzwirkung nicht specifischer Substanzen zieht Issaef die Phagocytose heran, indem er feststellte, dass nach Einspritzen der indifferenten Stoffe eine Leukocytose im Blute und in der Lymphe des Peritonealraumes aufgetreten war.

Die Wirkung der Normalsera wird ausserordentlich übertroffen durch das Serum immunisirter Tiere. Durch Ueberstehen einer Infectionskrankheit, sowie dadurch, dass abgeschwächte Culturen Tieren in allmählich steigenden Dosen injicirt werden, entsteht eine active Immunität bei diesen Tieren. Je nachdem die Toxine — Stoffwechselproducte — der Mikroben oder diese selbst zur Injection verwendet werden, entstehen im Körper des behandelten Tieres Antitoxine oder bakterıcide Substanzen. Bereits im Jahre 1877 fand Raynaud, dass dss Blutserum eines gegen Kuhpocken vaccinirten Kalbes ein zweites gegen Pocken schützt. 1888 fand Richet und Héricourt, dass man Kaninchen gegen Staphylococcus resistent machen kann, wenn man ihnen Blutserum von Hunden injicirt, die eine Staphylococcusinfection überstanden haben. 1890 stellten Behring und Kitasato für Diphtherie und Tetanus den Satz auf, dass das Blutserum specifisch immunisirter Tiere einen Schutz gegen die betreffende Krankheit erteilt. Welche Bedeutung die practische Verwendung des Blutserums für die Behandlung der Diphtherie seitdem gewonnen hat, soll hier nicht näher ausgeführt werden. Bei diesen beiden Krankheiten kommt die antitoxische Wirkung des Blutserums zur Geltung, die Ehrlich durch seine

Seitenkettentheorie
zu erklären sucht, über die wir uns mit einigen Worten verbreiten müssen. Ehrlich nimmt an, dass Antitoxin und Toxin sich chemisch beeinflussen. Um dies zu beweisen, hat er Untersuchungen mit Ricin, einem Pflanzengift, angestellt. Dieses ruft sowohl im extravasculären Blute wie im lebenden Tier eine Gerinnung hervor, indem es die roten Blutkörperchen zusammenballt und niederschlägt. Bringt man 1 ccm 2 proc. Ricinlösung in einem Reagensglase mit 10 ccm einer 5 proc. Blutaufschwemmung in physiologischer — 0,85 proc. — Kochsalzlösung zusammen, dann fallen die Blutkörperchen aus. Stellte sich nun Ehrlich eine Antiricinlösung — durch systematische Behandlung eines Tierkörpers mit Ricin — her und versetzte er 1 ccm Ricinlösung mit steigenden Mengen des Antiricins, dann hörte von einer bestimmten Menge ab das Ausfallen der Blutkörperchen auf. Auch Mäuse, denen die Mischung von Ricin und Antiricin injicirt wurde, starben bei Ueberschuss von Ricin, während sie bei Ueberschuss von Antiricin am Leben blieben. Es wirkte also von beiden Körpern immer nur derjenige auf das Tier ein, welcher — ähnlich wie beim Neutralisieren einer Säure durch ein Alkali — übrig geblieben war. Aber nicht nur die Beziehungen des Toxins zum Antitoxin, auch die Verbindung des Toxins mit der Zelle beurteilt Ehrlich auf Grund allgemein chemischer Anschauungen. In erster Linie zieht er die im Capitel über die Anilinfarbstoffe besprochenen allgemein chemischen Verhältnisse zur Erklärung der biologischen Vorgänge in den Körperzellen heran. Wie wir oben gesehen haben, ist ein Chromogen, wie das als Beispiel angeführte Azobenzol ($C_6H_5—N = N—C_6H_5$), zwar ein gefärbter Körper, da er ja die dazu notwendigen Eigenschaften besitzt — siehe oben —, er ist jedoch noch nicht im Stande, sich mit der Faser zu verbinden, es fehlt ihm die haptophore Gruppe, id est die Seitenkette, das Radical, das ihn mit einer entsprechenden haptophoren Gruppe der tierischen oder pflanzlichen Faser verankern kann. Wird aus dem Azobenzol das Amidoazobenzol durch Hinzutreten der Amidogruppe — NH_2 — zu dem Chromogen, dann bildet das basische Radical NH_2 in dem Amidoazobenzolmolekül ($C_6H_5—N = N—C_6H_4.NH_2$) die Seitenkette, welche sich mit einer sauren haptophoren Gruppe der zu färbenden Faser zu einem Salz verankert und nun das Chromogen in den Stand setzt, die Faser anzufärben. Ersetzt man, auf die Zelle übertragen, den Begriff des Chromogens durch den der toxophoren Gruppe des Toxins und die Faser durch die Körperzelle, dann verankert sich das Toxin durch seine haptophore Gruppe mit der entsprechenden haptophoren Gruppe der Körperzelle, und die toxophore Gruppe kann ihre Wirkung auf die Zelle ausüben. Das Vorhandensein von Antitoxin im Blute erklärt Ehrlich folgendermaassen: Würde in jedem Falle der Einwirkung des Toxins auf die Körperzelle diese zerstört werden, dann wäre der Lebensprocess derselben mit der erfolgreichen Verankerung mit dem Toxin abgelaufen. Das ist jedoch nicht immer der Fall. Ist die Giftwirkung nicht zu stark, sodass die Zelle am Leben bleibt, dann wird zwar durch das Toxin ein bestimmter Teil der Zellfunction ausser Thätig-

keit gesetzt, die lebende Zelle ersetzt ihn jedoch wieder in ähnlicher Weise, wie in einem niederen Organismus nach Verlust eines Körperteils das Verlorengegangene wieder wächst. Durch wiederholte Reize — etwa durch fortgesetzte Injection mit steigenden Giftmengen — kann eine Uebercompensation eintreten und diese so weit gesteigert werden, dass der Teil der Zelle, der die Verankerung mit dem Toxin vermittelt, sich von der Zelle trennt und in die Blutflüssigkeit gelangt. Diese frei gewordenen Körper, welche dieselbe haptophore Gruppe besitzen wie die Zelle, von der sie stammen, nennt Ehrlich Receptoren. Sie sind identisch mit den Antitoxinen. Die im Blute specifisch behandelter Tiere circulierenden Antitoxine treffen, wenn etwa Toxine in die Blutbahn gelangt sind, mit diesen früher zusammen als die gefährdeten Zellen. Die Toxine werden infolgedessen von den Receptoren abgefangen und unschädlich gemacht, bevor sie Schaden stiften konnten. Aehnlich wie die Anilinfarbstoffe als Seitenketten verschiedene Radicale besitzen können, haben auch die Zellen mehrere von einander verschiedene haptophore Gruppen, sodass sie im Stande sind, eine grosse Anzahl mit geeigneten Seitenketten versehener Stoffe zu verankern. Ehrlich stellt die Toxinwirkung mit der Aufnahme von assimilationsfähigen Nährstoffen in eine Linie, da ja auch diese Substanzen mit dem Protoplasma eine dauernde Verbindung eingehen. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass das Herumschwimmen der Receptoren im Körper entfernt an die Transporttheorie Darwin's erinnern könnte, der die Erscheinungen der Vererbung in der Weise erklären will, dass die Zellen des Körpers Teile, die er Keimchen nennt, von sich abstossen, welch' letztere mit dem Blutstrom im Körper circulieren. Diese Keimchen Darwin's unterscheiden sich jedoch von Ehrlich's Receptoren dadurch, dass die ersteren nach Darwin's Theorie wieder zu ganzen Zellen werden können, während die Receptoren mit specifischen Eigenschaften ausgestattete Zellproducte sind, welche sich mit Zellproducten anderer Lebewesen zu unschädlichen Verbindungen absättigen. Obwohl Ehrlich's Hypothese der Antikörper viel Anhänger gefunden hat, ist doch Hertwig der Ansicht, dass die Immunität als Anpassung des Organismus an chemische Stoffe aufzufassen ist und vergleicht sie mit der Anpassung der Pflanzenzellen an hohe Temperaturgrade, die nur dann erreicht wird, wenn die Temperatursteigerung allmählich erfolgt. Auch die passive Immunität anderer Tiere durch Serum von Tieren, die vorher immun gemacht sind, fasst er als active Immunisirung auf, indem nach seiner Ansicht mit dem Heilserum die ursprünglichen Giftstoffe in refracta dosi auf die Zellen des zweiten Organismus einwirken. Bekämpft wird Ehrlich auch von Gruber.

Die Ehrlich'sche Theorie gewann durch Wassermann eine gewichtige Stütze. Dieser fand, dass Rückenmark von tetanusempfindlichen Tieren zu einer Emulsion verrieben und mit nicht allzugrossen Mengen von Tetanusgift vermischt, das letztere vollkommen unschädlich macht. Das Rückenmark der Hühner hat diese Wirkung nicht, dafür sind sie aber tetanusimmun. Ihr Rückenmark besitzt keine giftbindenden Seitenketten, mit Hilfe deren es das Toxin an das Central-

nervensystem ketten könnte. Das ist zu gleicher Zeit die Ursache für die Immunität der Hühner und für die Unwirksamkeit ihrer Nervensubstanz. Auch die Arbeiten von Blumenthal und Jacob sprechen zu Gunsten der Seitenkettentheorie. Diese traten der Frage näher, ob nicht die Einführung des Tetanusantitoxins in dasjenige Organ, in welchem der Sitz der Erkrankung zu suchen ist, stärker auf Tetanus wirkt als die subcutane oder intravenöse Injection. Sie injicirten tetanuskranken Ziegen Tetanusantitoxin subarachnoidal. Aus dem Tode sämmtlicher Ziegen ziehen sie den Schluss, dass das Tetanustoxin zur Zeit des Ausbruchs der Tetanuserscheinungen bereits so fest im Centralnervensystem verankert ist, dass es auch mit Hilfe der Duralinfusion nicht mehr entfernt werden kann.

Ist schon das Studium der antitoxischen Wirkung des Blutserums sowohl für die Therapie als auch für das Verständnis der feineren biologischen Vorgänge im Organismus bedeutungsvoll geworden, so haben die Untersuchungen, welche die Einwirkung des Blutserums auf die lebenden Bakterien aufklären sollten, biologische Eigenschaften des Blutserums aufgedeckt, welche bisher zwar für die Behandlung von Krankheiten noch keine Erfolge gezeitigt haben, dafür aber einerseits wichtige diagnostische Ergebnisse brachten, andererseits für die Biologie eine ausserordentliche Bedeutung gewonnen haben. Während bei Diphtherie, Tetanus und einigen anderen Krankheiten das Blutserum immunisirter Tiere auf das Toxin und nicht auf die Bakterien selbst wirkt, übt es bei einer anderen Reihe von Krankheiten, zu denen in erster Linie Cholera und Typhus gehören, seine zerstörende Wirkung auf die Mikroorganismen selbst aus. Hier handelt es sich um zwei Einwirkungen auf die Bakterien: a) die lysogene oder auflösende Wirkung, b) die agglutinierende Wirkung des Blutserums.

Was die lysogene Wirkung des Blutserums oder das Pfeiffer'sche Phänomen betrifft, so zeigten Pfeiffer und seine Schüler, dass Meerschweinchen, die gegen Cholera immunisiert sind, die Fähigkeit besitzen, diese Bakterien aufzulösen, wenn die letzteren in das Peritoneum der immunisirten Tiere gebracht werden. Entnimmt man einem derartigen Tier nach der Injection der Vibrionen in die Bauchhöhle von Zeit zu Zeit vermittelst einer Glascapillare eine Spur des sich bildenden Exsudats, dann sieht man sofort nach der Einspritzung die Vibrionen unbeweglich werden. Nach zehn Minuten sind sie bereits aufgequollen, und nach weiteren zehn Minuten trifft man nur noch feine Granula an. Das gleiche Phänomen der Bakterienauflösung erzielte Pfeiffer, als er die betreffenden Mikroorganismen zusammen mit einer kleinen Menge Serum, das von hoch immunen Cholera- oder Typhustieren stammte, einem gesunden Meerschweinchen ins Peritoneum einführte. Doch auch normales Serum giebt in grösseren Mengen diese Pfeiffer'sche Reaction, sodass sie als eine quantitative anzusehen ist. Während man jedoch von Normalserum etwa 0,5 ccm braucht, um Meerschweinchen gegen die gleichzeitig injicirte zehnfach tötliche Dosis lebender Bakterien zu schützen, genügt von Immunserum einer stark immunisirten Ziege $^1/_{10}$ mg. So quantitativ aufge-

fasst, ist die Reaction eine specifische. Das Typhusserum wirkt im tierischen Körper lysogen nur auf Typhusbacillen, ebenso Choleraserum nur auf wirkliche Cholera. Die Typhus und Cholera ähnlichen Bakterien sind auf diese Weise von den echten zu trennen. Kraus zeigte, dass auch die Milch Antikörper von Typhus, Cholera und Coli enthält. Wenn er eine geringe Menge Milch einer sechs Monate lang mit Typhusbacillen immunisirten Ziege mit der einfach letalen Dosis von Typhusbacillen Meerschweinchen ins Peritoneum brachte, trat körniger Zerfall und Auflösung der Typhusbacillen ein. Wassermann untersuchte das Pyocyaneusserum, mit welchem sowohl antitoxische als auch bakterieide Wirkung zu erzielen ist. Er fand, dass der Organismus gegen Pyocyaneusgift schwerer zu immunisiren ist als gegen lebende Bacillen, dass jedoch gegen Intoxication leichter Heilwirkung zu erzielen ist als gegen Infection. Ueber den Entstehungsort der baktericiden Substanz haben Pfeiffer und Marx Untersuchungen angestellt. Wenn man Kaninchen abgetötete Cholerakulturen injicirt, dann erhält man eine grosse Menge von Choleraantikörpern im Blut. Diese haben weder im Blute noch in den Leukocyten ihren Ursprung. Erzeugte man durch Injection von Aleuronatbrei in die Pleura ein Pleuraexsudat, so wurde in diesem weniger baktericide Substanz nachgewiesen als im Blute, und in dem letzteren waren die leukocytenreichen Teile nicht kräftiger als das zellfreie Serum. Ebenso wenig wirksam waren zerriebene Organe, jedoch wirkten die Blutbildungsorgane, wie Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen, noch stärker als das Blut baktericid. Daraus folgt, dass die Leukocyten des Blutes weniger baktericide Wirkung haben als die fixen Zellen der Blutbildungsorgane. Wauters bestätigte den Reichtum des Knochenmarks an baktericider Substanz, ebenso Wassermann seine antitoxische Wirkung.

Die Untersuchungen über die Wirkung des Choleraserums ausserhalb des Tierkörpers haben zum Verständnis der Bakterienauflösung viel beigetragen. Nachdem Pfeiffer, Wassermann und Issaeff gefunden hatten, dass das Immunserum vaccinirter Tiere und das von Cholerareconvalescenten in vitro nur geringe baktericide Eigenschaften besitzt, hat Bordet zuerst gezeigt, dass ein Zusatz von normalem Meerschweinchenserum zu dem Immunserum im Reagensglase starke baktericide Wirkung hervorruft, und er hat daraus gefolgert, dass die Ursache der Schutzwirkung in dem Zusammentreffen zweier Körper, und zwar erstens der specifischen und zweitens der im Blute und den Leukocyten normaler Tiere vorhandenen baktericiden Substanzen, den Alexinen, zu suchen ist. Die specifische Substanz nennt er die sensibilisierende Substanz, weil er annimmt, dass diese die Vibrionen gegen die Wirkung der normalen Alexine empfindlich macht. Bordet brachte Serum einer immunisirten Ziege und normales Meerschweinchenserum mit einer kleinen Aussaat Choleravibrionen im Reagensglase zusammen und bewirkte dadurch die Abtötung derselben. Landsteiner stellte das zur Abtötung nötige Verhältnis von Normal- und Immunserum fest und fand, dass schon $^{1}/_{10}$ mg Immunserum zu 0,5 ccm defibrinirten normalen Meerschweinchenblutes hinzugesetzt, ge-

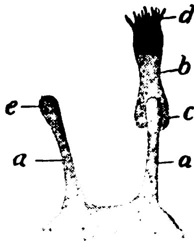
nügt, um $^1/_{20}$ Oese virulenter Cholerakultur in der Entwickelung zu hemmen. Da das Alexin durch Erhitzung auf 55° zu Grunde geht, während das Immunserum bei dieser Temperatur unverändert bleibt, kann man zur Klarstellung der Beziehungen des Normalserums zu dem Immunserum nach den Untersuchungen von Bordet und Metschnikoff folgende vier Reagensglasversuche mit Choleravibrionen anstellen: In das erste Glas bringt man zur Cultur normales Blutserum, in das zweite Cultur, Normalserum plus Immunserum, in das dritte Normalserum plus Immunserum, nachdem beide eine halbe Stunde lang auf 55° C. erhitzt worden sind und in das letzte dieselbe erhitzte Mischung, nebst einer geringen Menge Normalserum. Man findet dann Folgendes: In dem ersten Glase leben die Vibrionen weiter, weil das Normalserum zwar Alexine besitzt, diese jedoch in Folge Fehlens der sensibilisierenden Substanz die Mikroorganismen nicht vernichten können. Im zweiten Glase, welches im Normalserum die Alexine und im Immunserum die sensibilisierende Substanz enthält, gehen die Vibrionen zu Grunde. Im dritten Glase ist zwar Immunserum vorhanden, es fehlt jedoch die durch die Hitze zerstörte Lysinwirkung des Alexins. Deshalb bleiben die Organismen am Leben. Im vierten Glase sind mit dem frischen Normalserum neue Mengen Alexine dem der Erhitzung Widerstand leistenden Immunserum nachträglich hinzugefügt worden, und deshalb gehen die Vibrionen hier zu Grunde.

Die Einwirkung des baktericiden Serums auf die Choleravibrionen erklärt Ehrlich in ähnlicher Weise wie Bordet, doch sind nach seiner Auffassung die Verhältnisse viel complicirter, wie aus Folgendem hervorgeht: Wie oben auseinander gesetzt worden ist, verankert die haptophore Gruppe der Körperzelle das Toxinmolekül. Die Verankerung des Toxinmoleküls — welches seinerseits ebenfalls eine haptophore und ausserdem eine toxophore Gruppe besitzt — durch die entsprechende haptophore Gruppe der Körperzelle resp. des dieser entstammenden frei gewordenen Receptors giebt jedoch noch keinen Aufschluss darüber, was mit dem aufgenommenen Toxinmolekül geschieht. Dieses wird durch die haptophore Gruppe nur festgehalten und für die Zelle entweder unschädlich gemacht — Thätigkeit des abfangenden Receptors — oder es wirkt auf die Zelle direct ein. Diese directe Einwirkung ist entweder eine die Zelle vernichtende — wenn die toxophore Gruppe des Toxinmoleküls die Constitution der Zelle zerstört — oder eine Antikörper bildende – wenn die Zelle überlebt und die durch die Verankerung mit dem Toxin verloren gegangene haptophore Gruppe im Uebermaass neu bildet —. Ehrlich nimmt nun ausser dieser einfachen Art von Receptoren noch complicirtere an und unterscheidet sie als Receptoren (erster), zweiter und dritter Ordnung. Während er die eben besprochenen Receptoren, die nur eine haptophore Gruppe besitzen, Receptoren erster Ordnung nennt, bezeichnet er als Receptoren zweiter Ordnung Körper, deren Wirkung er mit derjenigen der verdauenden Pflanzen, wie der Drosera, vergleicht. Ebenso wie diese kleine Insecten, die anf sie fliegen, festhält und mit Hilfe einer fermentartigen Flüssigkeit verdaut, nimmt Ehrlich an, dass die von Zellen

abstammenden und frei im Blute circulierenden Receptoren zweiter Ordnung eine haptophore und eine zymophore Gruppe besitzen, von denen die letztere das Ferment darstellt, mit Hilfe dessen die durch die haptophore Gruppe aufgenommene Substanz chemisch verändert wird. Auf diese Weise erklärt er die gleich zu besprechenden Agglutinine und Coaguline, indem die mit Hilfe der haptophoren Gruppe der Receptoren aufgenommenen Bakterien oder Eiweisssubstanzen durch die zymophore Gruppe zur Gerinnung gebracht werden. Die Receptoren dritter Ordnung endlich sind nach Ehrlich's Ansicht die bei weitem wichtigsten. Mit Hilfe dieser sucht er nicht nur das Pfeiffer'sche Phänomen mit allen seinen Variationen zu erklären, er schreibt ihnen auch für die ganze Physiologie und Pathologie eine höchst bedeutungsvolle Rolle zu. Während der Receptor erster Ordnung nur einen „Arm" als haptophore Gruppe besitzt, mit dem er das Toxinmolekül festhält, während der Receptor zweiter Ordnung an dem freien „Arm" neben der haptophoren Gruppe noch mit einer zweiten, der zymophoren

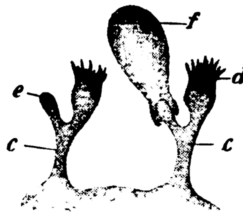
Schema der Receptoren nach Ehrlich.

Figur 7.



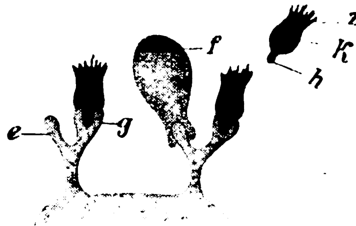
Receptor erster Ordnung (*a*).
e haptophorer Complex, *b* aufgenommenes Toxinmolekül mit haptophorer (*c*) und toxophorer Gruppe (*d*).

Figur 8.



Receptor zweiter Ordnung (*c*).
mit haptophorer (*e*) und zymophorer Gruppe (*d*). Aufgenommenes Nährmolekül (*f*).

Figur 9.



Receptor dritter Ordnung (*i*).
e haptophore Gruppe, *g* complementophile Gruppe,
k Complement mit haptophorer (*h*) und zymotoxischer Gruppe (*z*).
Aufgenommenes Nährmolekül (*f*).

Gruppe ausgestattet ist, die als Ferment wirkt und die verankerte Substanz chemisch verändert, nimmt Ehrlich für den Receptor dritter Ordnung zwei „Fangarme" an, von denen der erstere wieder die haptophore Gruppe besitzt, welche das zu verarbeitende Material fesselt, der zweite jedoch gewisse, im Blutplasma kreisende Stoffe, welche ferment-ähnliche Wirkungen bedingen, an sich reisst und von Ehrlich als complementophile Gruppe bezeichnet wird. Diese fermentähnlichen Stoffe, ohne welche der Receptor nicht im Stande wäre, das durch die haptophore Gruppe festgehaltene Material chemisch zu verändern, nennt Ehrlich wegen ihrer ergänzenden Wirkung Complement. Dieses muss, wenn es durch die complementophile Gruppe des Receptors festgehalten werden soll, eine haptophore Gruppe, und da es das festgehaltene Rohmaterial nach Art eines Ferments verändern soll, eine fermentative Wirkung besitzen, welch' letztere Ehrlich als zymotoxische bezeichnet. In diesem letzteren Falle entnimmt also — um zu recapituliren — die Zelle mit Hilfe ihrer beiden „Fangarme" dem Blutplasma erstens das zu verarbeitende Material und zweitens das Ferment, durch welches das zu verarbeitende Material chemisch verändert werden soll. Der erste Fangarm hält das Material fest, der zweite fesselt das Complement mit seiner complementophilen Gruppe. Das Complement seinerseits verankert sich mit der complementophilen Gruppe der Zelle vermöge seiner eigenen haptophoren Gruppe und übt eine chemische Wirkung auf das gefangene Material aus mit Hilfe seiner zymotoxischen Gruppe. Den Receptor dritter Ordnung nennt Ehrlich in Folge des Besitzes von zwei „Fangarmen" den Amboceptor. (Siehe Abbildung.)

Das Verständnis dieser Verhältnisse ist dadurch noch besonders erschwert worden, dass Ehrlich, entsprechend dem Fortschreiten seiner Erkenntnis über das Verhalten des Immunkörpers zum Alexin, mehrere Namen für dieselbe hypothetische Substanz angegeben hat, und dass diese Namen wieder von denen verschieden sind, mit welchen andere Autoren dieselbe Substanz bezeichnet haben. Um die vielen für denselben hypothetischen Körper angegebenen Namen zu ordnen und um ihre Eigenschaften klarer zu machen, dürfte es sich empfehlen, wiederum auf die einfacheren Verhältnisse zu recurriren, welche durch die Farbenchemie klargestellt sind. Wenn man, wie wir oben gesehen haben, Zellkerne mit dem Hämatoxylin, dem besten Kernfärbemittel, zusammenbringt, dann bleiben die Kerne ungefärbt, weil das Hämatoxylin als saurer Farbstoff keine directe Affinität zum Kern hat. Erst wenn man das Hämatoxylin mit Alaun behandelt, nehmen die Kerne die Farbe an. Das Alaun wirkt als Beize, es bildet ein Bindeglied zwischen dem Kern und dem Farbstoff. Wie es nun verschiedene Farbstoffe giebt, so giebt es auch verschiedene Beizen. So kann Baumwolle mit basischen Farbstoffen gefärbt werden, wenn man sich des Tannins als Beize bedient. Die Beize muss eine Affinität sowohl zu dem zu färbenden Körper, als auch zu dem Farbstoff besitzen. Nach Bordet's Nomenclatur entspricht der Farbstoff dem Begriff des Alexins, die Beize der sensibilisierenden Substanz. Von den Bezeichnungen Ehrlich's entspricht das Complement oder, wie er es auch nennt, der

Endkörper dem Farbstoff, sodass Complement mit Alexin — einem Namen, den zuerst Buchner gewählt hat — in der Hauptsache gleichbedeutend ist. Für das, was Bordet sensibilisierende Substanz nennt, hat Ehrlich eine Reihe von Namen gewählt, und zwar Immunkörper, Zwischenkörper, Receptor (dritter Ordnung) und Amboceptor, von denen der letztere, den Ehrlich in Zukunft beibehalten will, der umfassendste ist. Die Amboceptoren sind also die specifischen Abkömmlinge der Gewebszellen, welche natürlich vorkommen oder durch Immunisierung erzeugt sein können. Im Blutplasma halten sie vermöge der einen von beiden haptophoren Gruppen einen eingedrungenen Bacillus oder zur Assimilation geeignetes Nährmaterial fest, vermöge der anderen haptophoren Gruppe — der complementophilen — reissen sie das Complement, id est den leicht zerstörbaren Serumbestandteil (das Alexin Buchner's) an sich, der nun auf den festgehaltenen Körper fermentativ einwirkt.

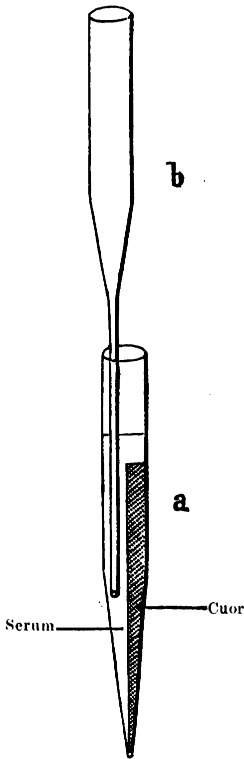
Auf Grund der Ehrlich'schen Theorie suchte Wassermann die Menge der Complemente im Körper des Meerschweinchens zu erhöhen, indem er von folgender Voraussetzung ausging: Bringt man Typhusbacillen in das Peritoneum eines normalen Meerschweinehens, .dann geht dieses zu Grunde, weil seinem Alexin das specifische Immunserum fehlt. Bringt man dieses zusammen mit Typhusbacillen ins Peritoneum, dann bleibt das Tier am Leben, weil das Immunserum jetzt das Alexin an die Bacillen bindet. Das Alexin wird aber bei dem Abtöten der Bacillen aufgebraucht. Die Folge davon ist, dass das Tier bei Einbringung grosser Mengen Typhuscultur zu Grunde geht, wenn auch noch soviel Immunserum mit eingeführt wird. Im Körper des verstorbenen Meerschweinchens befindet sich dann Immunserum im Ueberschuss. Das geht daraus hervor, dass, wenn das überschüssige Immunserum mit dem Peritonealexsudat des toten Meerschweinchens einem anderen, frischen Meerschweinchen, das mit weniger Bakterien inficirt ist, in die Bauchhöhle gebracht wird, dieses am Leben bleibt, weil es genügendes Alexin besitzt. Wassermann versuchte die Alexinmenge zu erhöhen — was für die Behandlung von Krankheiten von der grössten Wichtigkeit ist —, indem er nach einem Blutserum suchte, dessen Alexin zu dem Immunserum des typhusbehandelten Meerschweinchens passen musste. Als geeignet fand er das normale Rinderserum, sodass Meerschweinchen, die ausser einer grossen Menge stark virulenter lebender Typhuscultur und dem Immunserum noch normales Rinderserum erhielten, am Leben blieben, während die Controltiere ohne letzteres starben. Das Vorhandensein von Alexin im normalen Serum hat Wassermann noch durch einen anderen Versuch erwiesen, indem er zugleich die Behauptung Baumgarten's und Fischer's widerlegt, welche das Zugrundegehen zahlreicher Keime im frischen Serum ausserhalb des Organismus, für einen physikalischen Vorgang der Plasmolyse ansehen. Wassermann versucht die Wirkung der Alexine dadurch nachzuweisen, dass er Antialexine bei einem anderen Tiere darstellt und durch die Einverleibung der Antialexine in das erste Meer-

schweinchen dessen Alexin bindet. Injicirt man einem normalen Meerschweinchen eine Oese frischer Typhuscultur mit specifischem, auf 60° erhitztem Kaninchenserum in die Bauchhöhle, dann bleibt das Meerschweinchen am Leben, weil die mit der Cultur injicirte sensibilisierende Substanz die natürlichen Alexine auslöst. Nach einer Stunde sind die Bacillen tot. Bringt man Serum von Kaninchen hinzu, die vorher mit Meerschweinchenserum behandelt waren, dann geht das Meerschweinchen zu Grunde, weil das Alexin durch das Antialexin gebunden die Bakterien nicht vernichten kann.

Neben der lysogenen Wirkung des Blutserums hat auch die agglutinierende Wirkung desselben oder die Gruber-Durham'sche Probe eine grosse Bedeutung erlangt. Setzt man Typhus- oder Coleraimmunserum zu einer Bouillonkultur oder einer wässerigen Aufschwemmung der betreffenden Mikroorganismen, dann sieht man unter dem Mikroskop die Bakterien unbeweglich werden und sich zu Haufen zusammenballen. Im Reagensglase entstehen Flocken, die zu Boden sinken, während die überstehende Flüssigkeit klar wird. Auch mit Normalserum erhält man die Gruber'sche Reaction, aber bei viel geringerer Verdünnung. Die Gruber'sche Reaction ist von Widal für die Diagnose des Typhus verwendet worden.

Die Widal'sche Typhusreaction beruht auf der Thatsache, dass Blutserum von Typhuskranken, oder von Typhusreconvalescenten, noch in starker — 50—300facher — Verdünnung Typhusbacillen zum Zusammenballen bringt, also bei einer Verdünnung, bei der das normale Serum, dessen Agglutinationskraft höchstens bis zu einer 10- bis 20fachen Verdünnung reicht, bereits unwirksam ist. Es ist eine ganze Reihe von Versuchsanordnungen für die Widal'sche Reaction angegeben worden, namentlich zum Zwecke der genauen Verdünnung des Immunserums. Nach meiner Erfahrung ist die Reaction in folgender Weise schnell und sicher mit wenig Blut anzustellen: Zur Reaction erforderlich ist: 1. eine, höchstens 24stündige Typhusbouilloncultur; 2. zwei Glasröhrchen a und b von je etwa 5 cm Länge, die beide an dem einem Ende über der Flamme ausgezogen worden sind, und zwar soll das verjüngte Ende des einen ca. 3 cm, das des anderen ca. 8 cm betragen; 3. die Capillare zur Zählung der weissen Blutkörperchen aus dem Thoma-Zeiss'schen Zählapparat; 4. ein hohlgeschliffener Objectträger und Deckgläschen. Um das nötige Blut zu erhalten, sticht man in die mit Alkohol abgeriebene Kuppe eines Fingers, etwa 1 mm tief, mit einer kleinen Lancette oder der Franke'schen Nadel ein, saugt die nach Druck aus dem Finger herausquellenden Blutstropfen mit Hilfe der kürzeren Glashohlnadel a in der Weise ein, dass man das capillare Ende an den Blutstropfen ansetzt und das weitere Ende des Röhrchens nach unten senkt. Auf diese Weise wird teils durch Capillarität, teils durch die Schwere der Blutstropfen schnell in das Röhrchen eingesogen. Hat man auf diese Weise durch wiederholten Druck auf den verletzten Finger 4—5 Tropfen in das Gläschen eingezogen, dann verschliesst man die capillare Oeffnung mit Siegellack und

Figur 10.



lässt das Röhrchen mit der versiegelten Spitze nach unten, mit einem kleinen Wattebausch verschlossen, einige Stunden stehen. Es scheidet sich dann das Blutserum, teils über, teils neben dem Blutgerinnsel, als gelbliche, klare Flüssigkeit ab. Man gewinnt sie dadurch, dass man die lange Hohlnadel b in die erstere Röhre a einführt — siehe Abbildung — und das Blutserum durch Capillarität in die lange dünne Hohlnadel einziehen lässt. Das Serum bringt man in ein Uhrschälchen und bereitet sich eine hundertfache Verdünnung, indem man einen Teilstrich — zehnte Teil der Capillare — der Thoma'schen Capillare mit Serum anfüllt und sterile Bouillon bis zur Marke 11 — 1:100 — nachzieht. Nach Durchschütteln bringt man die hundertfache Immunserumverdünnung in ein zweites Uhrschälchen. Nachdem man sich dann von der lebhaften Beweglichkeit der Typhusbacillen im hängenden Tropfen überzeugt hat, bringt man einen Tropfen der verdünnten Serumlösung, mit der Platinöse, neben den Tropfen Typhuscultur, und lässt beide Tropfen zusammenlaufen. Nach einiger Zeit tritt Agglutination ein. Will man eine 50fache Verdünnung herstellen, zieht man das Serum bis zum zweiten Teilstrich — $^{2}/_{10}$ Capillare — auf und verdünnt wieder mit Bouillon bis zur Marke 11.

Das Pfeiffer'sche sowie das Gruber'sche Phänomen und ihre Modificationen haben eine Reihe anderer Entdeckungen im Gefolge gehabt. Gruber hatte bei der Darstellung verschiedener Vibrionensera die Beobachtung gemacht, dass die Production der specifisch wirkenden Stoffe auch dann stattfindet, wenn die zur Immunisierung verwendeten abgetöteten Culturen ungiftig sind. Die Vorgänge im immunisierten Tier sind also keine Reaction auf schädliche Einflüsse, sondern auf bestimmte Stoffe. Bordet und, unabhängig von ihm, von Dungern haben dann durch wiederholte Injection von Blut ein Serum hergestellt, welches auf Blutkörperchen ähnlich wirkt wie das Immunserum auf Bakterien. Während, wie Bordet zeigte, bereits das frische Hühnerserum die Blutkörperchen des Kaninchens erst agglutiniert und sie dann auflöst, wirkt das Serum anderer Tiere viel weniger auflösend. Dieselbe Wirkung lässt sich aber erreichen, wenn man frischen Tieren wiederholt defibrinirtes Blut einer anderen Species einspritzt. Macht man dem Meerschweinchen 5—6mal intraperitoneale Injectionen von defibriniertem Kaninchenblut, so agglutiniert das Serum des Meerschweinchens die roten Blutkörperchen des defibrinierten Kaninchenblutes und löst sie dann auf. Auf 55—60° erhitzt, agglutiniert es

dieselben noch, ohne sie zu lösen. Zugabe von frischem Meerschweinchennormalserum stellt die auflösenden Eigenschaften wieder her. Die Erklärung für diese hämolytische Wirkung des Serums deckt sich mit derjenigen für die Bakteriolysine. Von Dungern benutzte als Blutgeber Hühner und Tauben und als Empfänger Meerschweinchen. Er untersuchte zuerst die active Immunität. Mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Hühnerblut Meerschweinchen intraperitoneal injicirt war nach einigen Tagen noch nicht zerstört; nach wiederholter Injection nahm die globulicide Kraft der Bauchhöhlenflüssigkeit zu. Die Wirkung ist specifisch, denn durch Vorbehandlung mit Hühnerblut wird die globulicide Wirkung gegen Taubenblut wenig gesteigert. Wenn das Serum durch Erhitzen auf 55° seine hämolytische Kraft verloren hat und nur noch die agglutinierende Substanz besitzt, wird durch frisches Normalserum die hämolytische Eigenschaft wiedererlangt, jedoch nicht durch lebende oder tote Leukocyten aus Exsudatflüssigkeit. Die Untersuchungsmethode für die Erkennung einer hämolytischen Wirkung ist nach Ehrlich folgende: Man stellt sich zuerst eine 5proc. Aufschwemmung von Blut in physiologischer (0,85proc.) Kochsalzlösung her. Die Empfindlichkeit gegenüber einem Blutgift (Lysin oder Agglutinin) bestimmt man dann in der Weise, dass man einer grösseren Reihe mit 2 ccm Blutmischung beschickter Röhrchen steigende Mengen der betreffenden Giftlösung zuführt. Man ermittelt die beiden Fundamentalwerte, einerseits die gerade complet auflösende Dosis und andererseits die Null-Dosis, welche keine schädigende Wirkung mehr ausübt.

Ebenso wie Wassermann Antialexine hergestellt hat, mit Hilfe deren er die Alexinwirkung gegen Typhus aufhob, hat eine Reihe von Autoren Antihämolysine dadurch hervorgerufen, dass sie bei Tieren, deren Blut durch hämotoxische Eigenschaften einiger normaler Sera anderer Tiere — wie z. B. durch Aalserum — aufgelöst wird, durch vorsichtiges Immunisieren ein Antihämotoxin erzeugten.

Mit der antitoxischen, bactericiden, agglutinierenden, hämolytischen und antihämolytischen Thätigkeit hat die Fähigkeit des Blutserums, Antikörper zu bilden noch nicht ihr Ende erreicht. Es ist möglich, durch Injection verschiedenartiger Zellen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen Sera zu erzeugen, die im Stande sind, die betreffenden Zellformen zu zerstören (Cytolysine). So erzeugte von Dungern einen Antikörper gegen Flimmerzellen, die in der Bauchhöhle von Meerschweinchen mit Hilfe desselben aufgelöst werden. Diese Auflösung epithelialer Zellen konnte jedoch bisher für die Bekämpfung des Carcinoms, wie gehofft wurde, noch nicht verwertet werden. Metschnikoff injicirte Rattenmilz und Kaninchenlymphdrüsen und erzeugte ein die Leukocyten agglutinierendes und auflösendes Serum. Auch gegen Spermatozoen, Leukocyten und Nierenepithel wurden Antikörper gebildet. Auch auf Enzyme wirkt das Serum. Gegen Lab und Cynarase — einen pflanzlichen, Lab ähnlichen Körper — hat Morgenroth einen Antikörper hergestellt.

Endlich haben wir noch einer Eigenschaft des Blutserums Erwähnung zu thun, welche durch ihre praktische Verwertbarkeit besondere

Bedeutung erlangt hat. Das ist die Bildung von Präcipitinen. Kraus zeigte, dass die Agglutination nicht nur mit lebenden und toten Bakterienleibern von Cholera und Typhus, sondern auch mit den filtrirten oder ausgepressten Producten dieser Bakterien hervorgebracht werden kann. Diese zellfreien, klaren Flüssigkeiten bildeten, wenn sie mit einem specifisch wirksamen Serum gemischt wurden, flockige Niederschläge. Diese Reaction ist eine specifische. Myers und, unabhängig von ihm, Uhlenhuth injicirten Eiweiss verschiedener Herkunft Kaninchen in die Bauchhöhle mit der Absicht, die verschiedenen Eiweissarten zu differenzieren. Bringt man allmählich 5—6 Eier in die Bauchhöhle von Kaninchen, dann zeigt sich beim Zusatz einiger Tropfen des Kaninchenserums zu einer 5—10proc. Hühnereiweisslösung — mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt — deutliche Trübung, allmählich flockiger Bodensatz. Die Reaction ist specifisch, doch giebt auch Taubeneiweiss leichte Trübung. Myers kam mit krystallinischem Eiweiss, Serumglobin von Schaf und Rind und mit Pepton zu dem gleichen Resultat. Ebenso fand Bordet bei Einspritzung von Kuhmilch Stoffe in dem Serum, welche die Eiweisskörper der Kuhmilch ausfällen, und Wassermann unterscheidet mit Hilfe der Milchsera die Frauenmilch von der Kuh- und Ziegenmilch.

Eine ausserordentlich praktische Verwendung hat die Bildung der Präcipitine dadurch gewonnen, dass es mit ihrer Hilfe möglich ist, die verschiedenen Säugetierblutarten von einander zu unterscheiden. Nach Uhlenhuth werden in Intervallen von 6—8 Tagen Kaninchen ca. 10 ccm defibrinirten Blutes in die Bauchhöhle gespritzt. Schon nach fünf Injectionen giebt es ein brauchbares Serum. Dann wird mit Leitungswasser eine Blutlösung (1 : 100) hergestellt und die Stromata absetzen lassen oder abfiltrirt. Von der klaren Lösung werden 2 ccm in ein kleines Reagensglas gebracht und mit der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung versetzt. Nun kommen 6—8 Tropfen vorbehandelten Kaninchenserums hinzu. Es entsteht deutliche Trübung. Diese Methode eignet sich zum Nachweis von Menschenblut, selbst aus angetrockneten Blutspuren, doch zeigte Stern, dass auch Affenblut mit Menschenblutserum Trübung giebt.

Die Bildung specifischer Niederschläge verspricht, gerade für diagnostische Zwecke grosse Bedeutung zu erlangen. Neuerdings wurde sie von Uhlenhuth zur Unterscheidung verschiedener Fleischarten im gehackten Fleisch verwendet.

Es ist nicht mehr zu bezweifeln, dass die Bildung von Antikörpern auch für die Heilung bisher unheilbarer Krankheiten eine ungeahnte Zukunft hat.

Erklärung der Tafeln.

Die Blutbilder sind bei einer Vergrösserung von 664 (8×83) gezeichnet und zwar mit dem Apochromaten (von Zeiss) 3 mm Brennweite, Apertur 1,40 und Compensationsocular No. 8. Tafel I, II und IV zeigt die Blutkörperchen bei Triacidfärbung, Tafel III bei Färbung mit Methylenblau-Eosin. Obwohl die Farbe der Blutzellen, namentlich bei Färbung mit Triacid, je nach der Erhitzung, der die Präparate ausgesetzt worden sind, etwas schwankt, obgleich insbesondere die Farbe der Erythrocyten zwischen roth, bei geringerer Erhitzung, und gelblich-orange, bei sehr starker Wärmeeinwirkung, schwanken kann, habe ich, um einen Vergleich untereinander ermöglichen zu können, auf allen 3 Triacidtafeln den rothen Blutkörperchen einen mehr Orange-Farbenton (mit gebrannter Terra sienna) gegeben. Dieser Farbenton entspricht etwa einer Erhitzung der Präparate auf 130 bis 135 ^{0} C. Besonderer Wert wurde auf die Darstellung der Polychromasie auf allen Tafeln gelegt. Sie ist zuweilen gegen meinen Willen etwas übertrieben stark (Tafel II, Fig. 4) geraten. Die Bilder entsprechen eigenen Präparaten. In Tafel II, Fig. 6 wurden Zellen aus mehreren Gesichtsfeldern in eins hineingezeichnet.

Tafel I.

Figur 1. Normales Blut des Erwachsenen: a) normale kernlose rote Blutkörperchen (Erythrocyten); b) ein dellenloses Blutkörperchen mit herausplatzender amorpher Masse (Blutplättchen); c) multinucleäre Neutrophile; d) gewöhnliche Eosinophile; e) Lymphkörperchen; f) Blutplättchen.

Figur 2. Einfache Leukocytose: a) multinucleäre Neutrophile; b) normale Eosinophile; c) Lymphkörperchen; d) Bluttplättchen.

Figur 3. Lymphatische Leukocytose: a) multinucleäre Neutrophile; b) Lymphkörperchen; c) grosser Lymphocyt mit gelapptem Kern; d) Blutplättchen; e) platzender Erythrocyt mit Blutplättchen.

Figur 4. Myelogene Leukocytose: a) multinucleäre Neutrophile; b) normale Eosinophile; c) Lymphkörperchen; d) Blutplättchen; e) Myelocyt; f) Reizungsform.

Figur 5. Einfache Leukämie: a) multinucleäre Neutrophile; b) normale Eosinophile; c) Lymphkörperchen; d) grosser Lymphocyt; e) Blutplättchen.

Figur 6. Lymphatische Leukämie: a) multinucleäre Neutrophile; b) Lymphkörperchen; c) grosser Lymphocyt; d) grosser Lymphocyt mit gelapptem Kern. [Bei acuter Leukämie herrschen c) und d) vor.]

Tafel II.

Figur 1. Myelogene Leukämie: a) multinucleäre Neutrophile; b) normale (mehrkernige) Eosinophile; c) Lymphkörperchen; d) Myelocyten; e) einkernige Eosinophile; f) Mastzelle (mit nicht gefärbter basophiler Granulation); g) grosser Lymphocyt; h) kernhaltiges rotes Blutkörperchen; i) Blutplättchen; k) platzende Erythrocyten mit Blutplättchen; l) Reizungsform.

Figur 2. Schwerere Chlorose: a) multinucleäre Neutrophile; b) normale Eosinophile; c) Lymphkörperchen; d) chlorotisches rotes Blutkörperchen; e) Poikilocyt; f) polychromatischer Erythrocyt; g) grosser Lymphocyt.

Figur 3. Schwere Anämie: a) multinucleäre Neutrophile; b) normale Eosinophile; c) Lymphkörperchen; d) grosser Lymphocyt; e) Poikilocyten; f) Mikrocyten; g) polychromatische Erythrocyten; h) Normoblast.

Figur 4. Schwere Kinder-Anämie: a) multinucleäre Neutrophile; b) Lymphkörperchen; c) normale Erythrocyten; d) Poikilocyten; e) Mikrocyten; f) Megaloblasten (polychromatisch) ein- und zweikernig; g) polychromatische Normablasten mit austretendem Kern; h) polychromatische kernlose Rote (polychromatische oder anämische Degeneration); i) ausgetretener Kern eines Normoblasten (einem Lymphkörperchen ähnlich); k) Stechapfelform eines normalen Erythrocyten.

Figur 5. Perniciöse Anämie: a) multinucleäre Neutrophile; b) Lymphkörperchen; c) Myelocyt (nicht häufig bei der perniciösen Anämie); d) normaler Erythrocyt; e) Poikilocyten; f) Mikrocyten; g) Makrocyten; h) polychromatische Erythrocyten (nicht immer bei perniciöser Anämie); i) polychromatischer Makrocyt; k) Normoblast; l) Megaloblast.

Figur 6. Anaemia pseudoleukaemica infantum (meistens weniger Mannigfaltigkeit in einem Gesichtsfeld, namentlich mehr normale Erythrocyten zu sehen): a) multinucleäre Neutrophile; b) normale Eosinophile; c) Lymphkörperchen; d) grosser Lymphocyt; e) kleiner Normoblast; f) normaler Erythrocyt; g) sehr unregelmässig geformter, sonst normaler Erythrocyt; h) kugelförmiger Erythrocyt ohne Delle (noch nicht geplatzt?); i) Myelocyt; k) Poikilocyten; l) Mikrocyt; m) Erythrocyt mit herausplatzenden Blutplättchenhaufen; n) polychromatischer Normoblast; o) polychromatischer Erythrocyt; p) Megaloblast; q) wahrscheinlich ein sehr grosser, mehrkerniger Megaloblast (Gigantoblast).

Tafel III.

Figur 1. Normales Blut: a) multinucleäre Neutrophile; b) normale Eosinophile; c) Lymphkörperchen; d) normaler Erythrocyt; e) Erythrocyt mit herausplatzenden Blutplättchen.

Figur 2. Lymphatische Leukämie: a) multinucleäre Neutrophile; b) Lymphkörperchen (basophile Granulation [!]); c) grosser Lymphocyt; d) grosse Lymphocyten mit gelapptem Kern. [Bei acuter L. fast nur c) und d).]

Figur 3. Myelogene Leukämie: a) multinucleäre Neutrophile; b) normale Eosinophile; c) einkernige Eosinophile; d) Mastzelle mit grober basophiler Granulation; e) grosse Lymphocyten; f) grosse Lymphocyten mit breitem Protoplasma oder Myelocyten, die bei Methylenblau-Eosin keine neutrophile Granulation zeigen; g) Reizungsform; h) Blutplättchen.

Figur 4. Schwere Kinder-Anämie: a) multinucleäre Neutrophile; b) Lymphkörperchen; c) grosser Lymphocyt; d) grosser Lymphocyt mit lappigem Kern; e) normaler Erythrocyt; f) Poikilocyten; g) Mikrocyten; h) polychromatische kernhaltige Erythrocyten; i) Megaloblast mit Andeutung von Kerntheilung; k) polychromatische kernlose Erythrocyten; k') mit basophiler Granulation; l) Erythrocyten mit basophiler Granulation.

Figur 5. Malariaplasmodien: a) multinucleäre Neutrophile; b) mehrkernige normale Eosinophile; c) Lymphkörperchen: d) Blutplättchen (nicht mit Malariaplasmodien verwechseln!); e) platzendes Rotes mit Blutplättchen (nicht mit Plasmodien verwechseln!); f) Malariaplasmodien in Erythrocyten; g) (fast) freie Plasmodien.

Figur 6. Recurrensspirillen: a) multinucleäre Neutrophile; b) Lymphkörperchen; c) Recurrensspirillen.

Tafel IV.

Figur 1. Sehr junges embryonales Blut (vom Schwein): a) Metrocyten I. Generation; b) Metrocyt I. Generation mit 2 Kernen (Teilung); c) kleinere Metrocyten I. Generation (nach der Teilung); d) Metrocyt II. Generation: e) kernhaltiges Rotes mit orthochromatischem Protoplasma; f) Makrocyt (kernloser Rest des Metrocyten II. Generation).

Figur 2. Blut eines menschlichen Embryo von $2^1/_2$ Monaten: a) Metrocyt II. Generation; b) kleiner Metrocyt II. Generation; c) polychromatische kernhaltige Rote; d) normaler kernloser Erythrocyt; e) Makrocyten; f) polychromatische Erythrocyten; g) Erythrocyt mit herausplatzenden Blutplättchen; h) Lymphkörperchen; i) frei gewordener Kern (mit wenig Protoplasma) eines kernhaltigen Erythrocyten.

Figur 3. Leberblut eines menschlichen Embryo von $2^1/_2$ Monaten (dieselbe Frucht wie Fig. 2): a) Metrocyten II. Generation; b) normaler Erythrocyt; c) Makrocyten; d) kernhaltige Rote (polychromatisch); e) mehrkernige kernhaltige Rote (mit Kernabschnürung und -knospung); f) Megaloblast; g) polychromatischer Erythrocyt; h) Megaloblast oder grosser Lymphocyt.

Figur 4. Blut eines menschlichen Embryo von $4^1/_2$ Monaten: a) multinucleäre Neutrophile; b) Myelocyt; c) einkernige Eosinophile; d) Lymphkörperchen; e) Lymphocyten mit gelapptem Kern; f) frei gewordener Kern eines kernhaltigen Erythrocyten; g) normaler Erythrocyt; h) polychromatischer Erythrocyt; i) Normoblast (polychromatisch); k) Mikroblast (kleiner Normoblast); l) Normoblast mit austretendem Kern; m) Normoblast mit orthochromatischem Protoplasma.

Figur 5. Normoblastisches Knochenmark (schwerere Anämie): a) Myelocyten (a' mit geteiltem Kern); b) einkernige Eosinophile; c) Lymphkörperchen; d) grosser Lymphocyt mit breitem Protoplasma (Ehrlich's mononucleäre

Zelle, Müller's Markzelle); e) mehrkernige Riesenzelle; f) normaler Erythrocyt; g) orthochromatische Normoblasten (zahlreicher als im normalen Knochenmark); h) polychromatische Normoblasten; i) Erythrocyt mit herausplatzendem Blutplättchen; k) Megaloblast oder mononucleäre Zelle (Türck's Reizungsform [?]).

Figur 6. Megaloblastisches Knochenmark (bei perniciöser Anämie): a) Myelocyten; b) einkernige Eosinophile; c) Lymphkörperchen; d) grosser Lymphocyt; e) grosser Lymphocyt mit breitem Protoplasma (Ehrlich's mononucleäre Zelle); f) (pathologische) Metrocyten; g) orthochromatische Normoblasten (aus denen die pathologischen Metrocyten durch Wachsen hervorgegangen sind); h) polychromatischer (gewöhnlicher) Normoblast: i) polychromatischer (gewöhnlicher) Megaloblast (vielleicht auch Reizungsform); k) normale Erythrocyten; l) Makrocyten; m) Makrophag (mit Blutpigment).

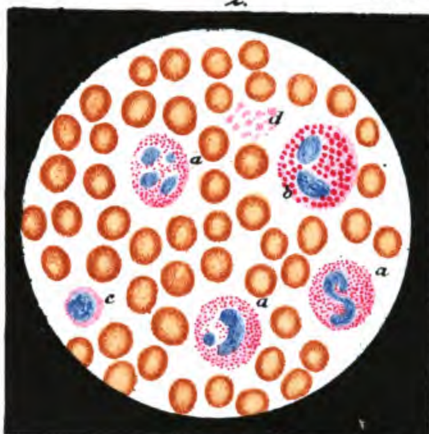
Register.

Druck von L. Schumacher in Berlin.

1.



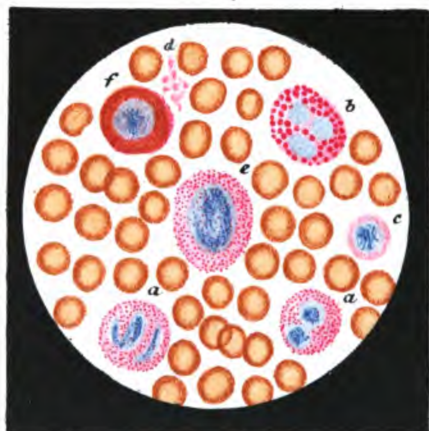
2.



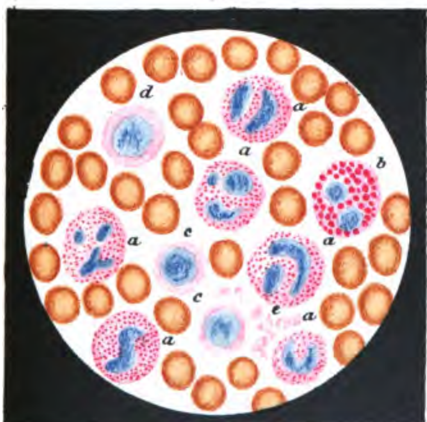
3.



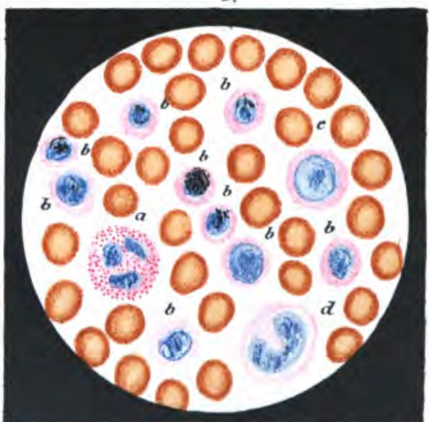
4.



5.



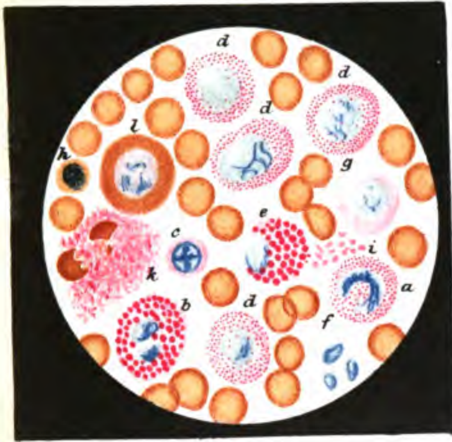
6.



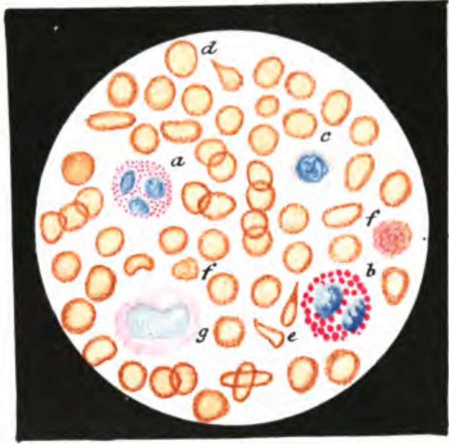
Autor pinx.

L. J. Thomas, Lith. Inst., Berlin S53.

1.



2.



3.



4.



5.



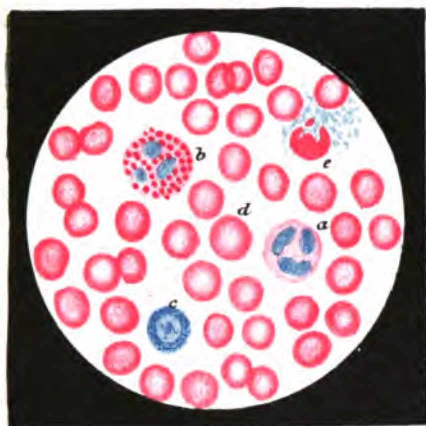
6.



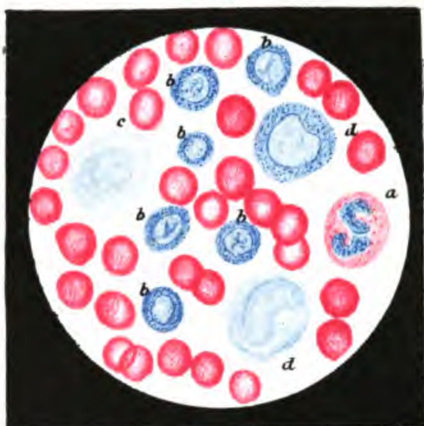
Autor pinx.

L. J. Thomas, lith. Inst. Berlin S 53.

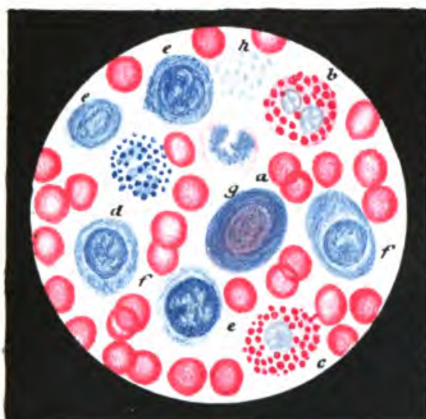
1.



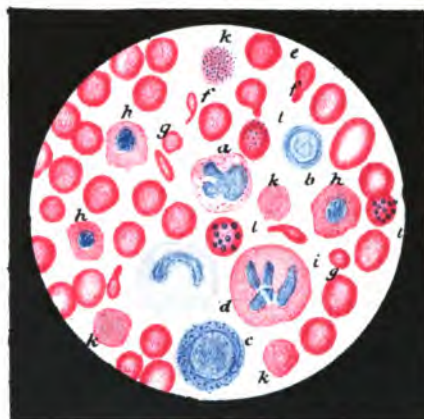
2.



3.



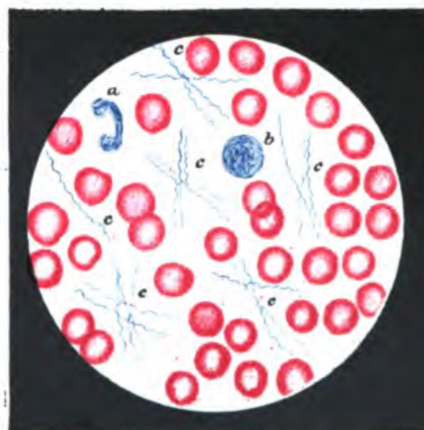
4.



5.



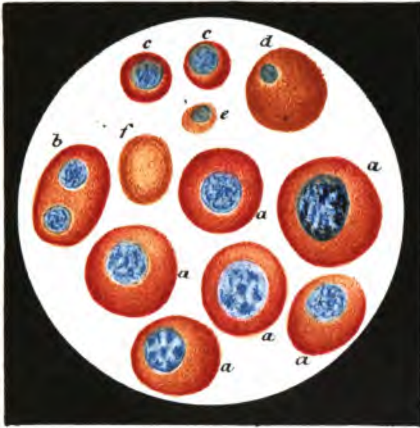
6.



Autor pinx.

L. Thomas, Lith. Inst. Berlin S.53

1.



2.



3.



4.



5.



6.



Autor pinx.

E. J. Thomas, Lith. Inst. Berlin S53.

7. J. 3

Leitfaden

zur

klinischen Untersuchung des Blutes

von

Dr. med. **C. S. Engel**
in Berlin.

Zweite Auflage.

Mit 10 Textfiguren und 4 Tafeln in Farbendruck.

Berlin 1902.
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.

Druck von L. Schumacher in Berlin.

